FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

225

T H E S E

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

PAR

Roger PEYRIDIEUX

né le : le 29 juin 1933

à : NANTERRE (Seine)

:-:-:-:-:-:-:

Présentée et soutenue publiquement en

MARS 1962

:-:-:-:-:-:-:

EMPLOI D'UN ANTAGONISTE DE L'ALDOSTERONE

L'ALDACTONE

AU COURS DE 12 CAS D'OEDEMES CARDIAQUES

DITS IRREDUCTIBLES

:-:-:-:-:-:-:

Président : M. le Professeur M O U Q U I N

:-:-:-:-:-:-:

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

T H E S E

POUR LE

DOCTORAT EN MEDECINE

PAR

Roger PEYRIDIEUX

né le : le 29 juin 1933

à : NANTERRE (Seine)

:-:-:-:-:-:-:

Présentée et soutenue publiquement en

MARS 1962

:-:-:-:-:-:-:

EMPLOI D'UN ANTAGONISTE DE L'ALDOSTERONE

L'ALDACTONE

AU COURS DE 12 CAS D'OEDEMES CARDIAQUES

DITS IRREDUCTIBLES

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

:-:-:-:-:-:-:

Président : M. le Professeur M O U Q U I N

:-:-:-:-:-:-:

Docteur Roger PEYRIDIEUX

:-:-:-:-:-:

EMPLOI D'UN ANTAGONISTE DE L'ALDOSTéRONE

L'ALDACTONE

AU COURS DE 12 CAS D'OEDèMES CARDIAQUES

DITS IRRéDUCTIBLES.

:-:-:-:-:-:

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41538128_0002

A NOTRE MAITRE

Monsieur le Professeur MOUQUIN

Membre de l'Académie de Médecine

Professeur de la Clinique Cardiologique
de la Faculté de Médecine

Médecin des Hôpitaux de Paris.

Il nous a fait le grand honneur d'accepter de présider cette thèse.

Qu'il veuille bien trouver ici le témoignage de notre profond respect et de notre gratitude.

A Monsieur le Docteur Ph. ISORNI

Chef du Service de Cardiologie

du Centre Hospitalier de Versailles.

Il nous a accueilli dans son Service et nous avons été touché de l'intérêt qu'il nous a témoigné au cours de notre travail.

Nous le remercions infiniment de nous avoir proposé et inspiré cette thèse, de nous avoir guidé à chaque pas, ainsi que de la confiance qu'il a bien voulu nous accorder.

Qu'il veuille bien trouver ici l'assurance de notre respectueux et profond attachement.

Nous remercions les LABORATOIRES B Y L A

qui nous ont facilité la réalisation de

cette Thèse.

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Aubin (A), Bénard (H), Bulliard (H), Cadenat (F) Chabrol (E), Champy (C), Debré (R), Gastinel (P), Guillain (G), Halphen (E), Hazard (R), Heuyer (G), Lantuejoul (P), Laroche (G), Lévy-Solal (E), Lian (C), Loeper (M), Marion (G), Mathieu (P), Mocquot (P), Mondor (H), Monod (R), Moreau (R), Olivier (E), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis, Richet (C), Strohl (A), Tanon (L).

I. - PROFESSEURS.

Anatomie .....DELMAS (A)
Anatomie pathologique .....DELARUE (J)
Anesthésiologie .....BAUMANN (J)
Biochimie Médicale .....JAYLE (M.-F.)
- - (à titre personnel) .....ETTORI (J)
- - - - - .....SCHAPIRA (G)
Biologie appliquée à l'Education physique & aux Sports .....CHAILLEY-Bert (P)
Biologie Médicale .....FAUVERT (R)
- - (à titre personnel) ..... BOURLIERE (F)
Cancérologie médicale & sociale .....BERNARD (J)
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker) ...REDON (H)
Clinique cardiologique (Broussais) .....MOUQUIN (M)

Cliniques chirurgicales ...
(Beaujon .....SICARD (A)
)Cochin .....N.
(Hôtel-Dieu .....PATEL (J)
)Pitié .....CORDIER (G)
(St-Antoine .....GOSSET (J)
)Salpétrière .....MOULONGUET (P)
(Tenon .....LORTAT-JACOB (J.L.)

Clinique de chirurgie infantile & orthopédique (Enfants-Malades).....FEVRE (M)
Clinique chirurgicale orthopédique & réparatrice (Cochin) .....MERLE d'AUBIGNE (R)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais) .....GAUDART-d'ALLAINES (F. de)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laënnec) MATHEY (J)
Clinique endocrinologique (Pitié) .....DECOURT (J)
Clinique de génétique médicale (Enfants-Malades) LAMY (M)
Clinique gynécologique (Broca) .....FUNCK-BRENTANO (P)
Cliniques des maladies cutanées & syphilliti-ques (St-Louis) .....DEGOS (R)
Clinique des Maladies des enfants (Enfants-Malades).....CATHALA (J)

Cliniques des maladies infectieuses (Claude Bernard) .....MOLLARET (P)
Clinique des maladies mentales & de l'encéphale (Ste-Anne) .....DELAY (J)
Clinique des maladies métaboliques (Necker) .....HAMBURGER (J)
Clinique des maladies du sang (Broussais) .....MARCHAL (G)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpétrière) .....N.

Cliniques médicales.....
(Boucicaut .....LENEGRE (J)
)Broussais .....SOULIE (P)
(Cochin .....JUSTIN-BESANçON (L)
)Cochin .....BROUET (G)
(Hôtel-Dieu.....BARIETY (M)
)Pitié .....DREYFUS (G)
(St-Antoine.....KOURILSKY (R)

Clinique médicale d'hydrologie thérapeutique & climatologie (Bichat) .....DEBRAY (C)
Clinique médicale propédeutique (Broussais) .....GENNES (L de)
Clinique médico-sociale du diabète sucré & des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu) .....DEROT (M)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié) .....DAVID (M)
Clinique neurologique (Salpétrière) .....GARCIN (R)

Cliniques obstétricales..
(Baudelocque .....LACOMME (M)
)Foch (Suresnes) .....MERGER (R)

Clinique obstétricale & gynécologique (Port-Royal) .....VARANGOT (J)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu).....RENARD (G)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière) AUBRY (M)
Clinique de pédiatrie & de puériculture (St-Vincent-de-Paul) .....LELONG (M)
Clinique de pédiatrie sociale (Enfants-Malades)..MARIE (J)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laënnec) .....BERNARD (E)
Clinique psychiatrique infantile (Salpétrière)...MICHAUX (L)
Clinique de rhumatologie médicale & sociale (Cochin) .....COSTE (F)
Clinique stomatologique (Pitié).....DECHAUME (M)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)..N.
Clinique thérapeutique médicale (St-Antoine).....LEMAIRE (A)
Clinique urologique (Cochin) .....N.
Embryologie .....GIROUD (A)
- (à titre personnel) .....TUCHMANN-DUPLESSIS (H)
Histoire de la médecine & de la chirurgie (Lariboisière) .....SEZE (S de)
Histologie .....VERNE (J)
Hygiène & clinique de la première enfance (Trousseau) .....TURPIN (R)
Hygiène & médecine préventive .....JOANNON (P)
- - - - (à titre personnel)...DEPARIS (M)

Médecine du Travail .....DESOILLE (H)
Médecine légale .....PIEDELIEVRE (R)
Microbiologie (Bactériologie & virologie).....FASQUELLE (R)
Parasitologie .....GALLIARD (H)
- (à titre personnel).....BRUMPT (L.-C.)
Pathologie chirurgicale .....COUVELAIRE (R)
- - (à titre personnel).....LAURENCE (G)
Pathologie exotique .....LAVIER (G)
Pathologie expérimentale & comparée .....MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale .....MILLIEZ (P)
Pathologie respiratoire .....TURIAF (F)
Pathologie & thérapeutique générales .....BOUDIN (G)
Pharmacologie .....CHEYMOL (J)
- (à titre personnel) .....LEVY (Mlle J.)
Physiologie .....BINET (L)
- (à titre personnel) .....BARGETON (D)
- (à titre personnel) .....PARROT (J)
Physiologie & pathologie obstétricale .....LEPAGE (F)
Physique médicale .....DOGNON (A)
- - (à titre personnel) .....DJOURNO (A)
Radiologie médicale .....DESGREZ (H)
Technique chirurgicale & Chirurgie expérimentale LEGER (L)
Thérapeutique .....CONTE (M)

II. - PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGREGES & MAITRES de CONFERENCES. -

AGREGES.

Anatomie ..... (CABROL (C)
)COUINAUD (C)
(OLIVIER (G)

Anatomie pathologique ..... (GAUTHIER-VILLARS (Mlle P.) pr. s. ch.
)BUSSER (F)
(GOUYGOU (Ch)
)ORCEL (L)
(PAILLAS (J)

Anesthériologie ..... VOURC'H

Bactériologie ..... (BARBIER (P)
)CHRISTOL (D)
(TOURNIER (P)

Biochimie médicale ..... (DESGREZ (P) pr. s. ch.
)POLONOSKI (J) M. conf.

Biologie appliquée à l'Education Physique & aux Sports PLAS (F)

Physiologie	DUJOURS (P)
Physique médicale	(GOUGEROT (L) m. conf.)KELLERSHOHN
Pneumo phtisiologie	KREIS (B)
Psychiatrie	PICHOT (P)
Psychiatrie infantile	DUCHÉ (D)
Rhumatologie	DELBARRE (F)
Stomatologie	(CERNEA (P))CHAPUT (Mme A.) m. c. agr. (GRELLET (M)
Thérapeutique	(CHASSAGNE (P))LAMOTTE (M)
Urologie	QUENU (L)

III. - PROFESSEURS SANS CHAIRE & AGREGES

CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE.

Anatomie	MM. DEBEYRE
Clinique chirurgicale	(ABOULKER (P))AMELINE (A) pr. s. ch. (HUGUIER (J))OLIVIER (C) (PADOVANI (P))POILLEUX (F) (ROUX (M))VERNE (J.-M.)
Clinique médicale	(DOMART (A))PERRAULT (M) (RAMBERT (P))THIEFFRY (S)
Clinique obstétricale	(GRASSET (J))MAYER (M) (RAVINA (J)
Clinique ophtalmologique ...	(DESVIGNES (P))OFFRET (G)
Clinique oto-rhino-laryngologique	MADURO (R)
Clinique pédiatrique & puériculture	LAPLANE (R)

Carcinologie	(DENOIX (P))MATHE (G)
Dermato-Syphiligraphie	DUPERRAT (B)
Electro-Radiologie	LEDOUX-LEBARD (G)
Hématologie	(BILSKI-PASQUIER (G))DAUSSET (J)
Histologie	(COUJARD (R) pr. s. ch.)MAROIS (M) (RACADOT (J)
Hydrologie	CORNET (A)
Hygiène	(BOYER (J) pr. s. ch.)CORRE - HURST (Mme L.)
Maladies infectieuses	(BASTIN (R))DUPONT (V)
Médecine légale	(DEROBERT (L) pr. s. ch.)HADENGUE (A) (FOURNIER (E))GUENIOT (M)
Médecine du travail	ALBAHARY (C)
Neurologie	LHERMITTE (F)
Obstétrique	(GRANJON (F))HERVET (E) (LE LORIER (G))MORIN (P) (MUSSET (R))ROBEY (M) (THOYER-ROZAT (J)
Ophtalmologie	(BREGEAT (P))SARAUX (H)
Orthopédie	(JUDET (R))RAMADIER (J)
OtoOto(rhino-Laryngologie ...	DEBAIN (J)
Parasitologie	CHABAUD (A)

Pathologie chirurgicale	(BARCAT (J))BINET (J.-P.) (CAUCHOIX (J))CHATELIN (C.-L.) (DUBOST (Ch))DUBOST (Cl) (FAUREL (J))FLABEAU (F) (GERMAIN (A))LOYGUE (J) (MERCADIER)PERROTIN (J) (ROBERT (H))THOMERET (G)
Pathologie exotique	SCHNEIDER (J)
Pathologie expérimentale	(CROSNIER (J))HARTMANN (L) (LOEPER (J))MAURICE (J) (RICHET (G)
Pathologie médicale	(AUSSANNAIRE (M))BOUR (H) (BOUVIER (J))BOUVRAIN (Y) (BRICAIRE (H))BRISSAUD (H) (BROCARD (H))BUGE (A) (CASTAIGNE (P) m. conf.)CATINAT (J) (CONTAMIN (F))COURY (C) (FREZAL (J))HOUSSET (E) (LAROCHE (Cl))LESOBRE (R) (MACREZ (C))NICK (J) (PEQUIGNOT (H) pr. s. ch.)ROYER (P) (WOLFROMM (R)
Pédiatrie-Puériculture	(JOSEPH (R))MANDE (R) (MOZZICONACCI (P))POLONOVSKI (C) (ROSSIER (A)
Pharmacologie	(BOISSIER (J))LECHAT (P)

Clinique psychiatrique ..... BARUK (H)

Clinique urologique .....KUSS (R)

Médecine légale .....GAULTIER

IV. - PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES.

Bactériologie ..... HAUDUROY (P) Pr. s. ch.

Pathologie chirurgicale ..... RUDLER (J) - - -

V. - CHARGES DE COURS D'HYDIENE SCOLAIRE & UNIVERSITAIRE : BOLTANSKI (E) LAUNAY (C)

:-:-:-:-:-:-:

Secrétaire général de la Faculté : M. LENA (J)

Secrétaires : Mme BEURLAND (H)
Mlle CHAINTREUIL (G)
Mme ROCHE (L)

Conservateur en chef : M. le Docteur HAHN (A)

Conservateur : Mlle DUMAITRE (P)

Bibliothécaires : Mmes CONTET (J) & FORGET (F)
Mlles LAURENT (H), LE NOIR (G)
et QUIEVREUX (E)

:-:-:-:-:-:-:

I N T R O D U C T I O N

I N T R O D U C T I O N

Nous rapportons dans cette thèse les observations de 12 cas d'oedèmes cardiaques irréductibles traités par la médication antagoniste de l'Aldactone.

Dans un 1er chapître, nous rappellerons les publications antérieures faisant état de l'emploi des antagonistes de l'Aldostérone au cours des oedèmes cardiaques.

Dans un 2e chapître, nous exposerons nos propres observations.

Dans un 3e chapître, nous envisagerons ensuite les résultats d'ensemble de ces traitements.

Dans un 4e chapître, nous étudierons les incidents et les accidents du traitement.

Dans un 5e chapître, nous donnerons les commentaires que nous ont suggérés nos observations.

Enfin, nous tirerons les conclusions qui découlent de ce travail.

C H A P I T R E I

PRÉCÉDENTES OBSERVATIONS D'OEDÈMES CARDIAQUES TRAITÉS PAR LES ANTAGONISTES DE L'ALDOSTÉRONE.

Les premières observations des cardiaques traités par les antagonistes de l'Aldostérone sont celles de :

1°) LIDDLE G.-W. (1957 & 1958) (1, 4, 9) a employé une Spirolactone préparée par Searle, U.S.A. (le SC 52 33) et parmi les 7 premiers cas traités, 5 présentaient une insuffisance cardiaque oedémateuse. Chez tous les patients, il constate une augmentation importante, mais non immédiate, de la natriurie avec augmentation du volume des urines. L'auteur ne donne pas d'indications sur l'évolution des oedèmes et du poids chez ses malades.

2°) SLATER J.-D., MOXHAM A., HURTER R. & NABARRO J.-D. (1959) (11) trai- plusieurs malades, dont 2 cardiaques par les Spirolactones synthétisés par Searle, U.S.A. (les SC 52 33 et SC 81 69). Les auteurs constatent une nette augmentation de la natriurie, et de la chlorurie. Par contre, la kaliurie est inchangée ou diminuée. L'association au Chlorothiazide a une action synergique sur la natriurie et la chlorurie, mais la kaliurie est augmentée. On ne trouve pas d'indications sur l'évolution des cas traités.

3°) VESIN P., BLANPIN C., GIBOUDEAU J., RENAULT H. & CATAN R. (1959) (14) rapportent les premiers cas traités en France. Sur 8 cas traités par le Spirolactone SC 94 20 ou Aldactone, 1 cardiaque : dose de 4 à 6 comprimés par jour pendant 8 jours

sans association à d'autres diurétiques, un régime comprenant 1 g,30 de Chlorure de Sodium par jour et pas d'apport supplémentaire de Chlorure de Potassium. La tolérance a été excellente et les résultats les suivants : la natriurie s'est élevée dès le 3e jour et atteint son maximum le 7e jour ; l'augmentation du volume des urines a été retardée, débutant le 6e jour pour atteindre son maximum le 8e ; la perte de poids a été de 1 kg,500 en 8 jours. Quarante-huit heures après l'arrêt de la cure d'Aldactone, la natriurie était nulle. Le poids augmentait et les oedèmes réapparaissaient.

Il existe ainsi une discordance entre la perte de poids et la natriurie élevée. La kaliurie ne varie pas ou tend à diminuer. La natrémie est inchangée ou abaissée. La réserve alcaline est également inchangée ou abaissée. La kaliémie s'élève sensiblement, et l'Aldostéronurie diminue.

Les auteurs estiment que :

- la prolongation de la durée d'action du Spirolactone (2 à 5 jours) après l'arrêt du traitement oblige à en tenir compte pour éviter une déshydratation grave.

- les associations à d'autres diurétiques ne sont pas indispensables.

- l'Aldactone est à réserver aux oedèmes réellement réfractaires.

- on peut répéter les cures à intervalles réguliers, le médicament conservant ses effets.

4°) CEJKA V., de VRIES L.-A., BORST J.-G.-G. (1960) (22) traitent 3 cas d'oedèmes cardiaques par les Spirolactones employés concurremment à des Héparinoïdes. Les malades sont soumis à un régime de restriction sodée (1 g,30 par jour environ). L'excrétion urinaire du Sodium est presque nulle, le traitement dure une semaine environ et la dose de Spirolactone administrée est de 800 mg par jour. Les auteurs constatent une augmentation de la natriurie qui n'est pas immédiate (plusieurs jours), une augmentation de la chlorurie parallèle et une diurèse en Potassium inchangée. L'excrétion de la natriurie s'effondre 36 heures environ après l'arrêt du traitement. Les Héparinoïdes employés isolément (R.O.I. 83 07) entraînent les mêmes effets mais moindres. Les dosages de l'aldostéronurie montrent qu'elle baisse sous traitement, mais remonte ensuite. Lorsqu'on ajoute le Spirolactone aux Héparinoïdes, la natriurie est plus élevée que celle entraînée par la somme des deux autres.

5°) VEYRAT R., MULLER A.-F., ENGEL E. et DUCOMMUN P. (1960) (23) ont traité plusieurs cardiaques. L'Aldactone, donnée à raison de 600 mg par jour, entraîne une natriurie importante, mais non immédiate, le chlore suit les variations du Sodium, la kaliurie est inchangée, la natrémie ne varie pas, la kaliémie s'élève légèrement et l'action ne se prolonge pas au-delà de 48 heures après l'arrêt du traitement. On peut ainsi réduire des oedèmes qui semblaient résister aux

autres diurétiques employés habituellement. Le poids diminue dans tous les cas, mais reprend son ascension après l'abandon du médicament. Les échecs rapportés par les auteurs s'expliquent peut-être, disent-ils, par la brièveté du traitement ou l'insuffisance des doses.

L'avantage par rapport aux autres diurétiques est qu'il n'y a pas d'augmentation de la kaliurie et pas d'hypo-kaliémie. La tolérance au médicament est excellente. Il n'y a pas d'effet secondaire indésirable. Il faut réserver cette thérapeutique aux oedèmes réfractaires, c'est-à-dire avec natriurie très basse, inférieure à 10 meq par jour, et avec aldostéronurie élevée. Les auteurs ont constaté une baisse de l'aldostéronurie, mais pas de façon constante.

6°) FRIEDBERG C.-K. (1960) (24) traitent plusieurs cardiaques dont le nombre exact n'est pas précisé. Il donne l'Aldactone isolée ou associée au Chlorothiazide et à la Prednisone. Il constate une élévation constante de la natriurie, après 2 ou 3 jours de latence ; une perte de poids qui ne semble pas parallèle à l'élévation de la natriurie ; une élévation modérée du volume des urines et la fonte des oedèmes plus ou moins excellente. Il rapporte quelques rares cas d'hypo-natrémie que l'auteur a traités par des perfusions de chlorure de Sodium hypertoniques.

7°) TUBLIN I.-N., BERMAN L.-B. et WASHINGTON D.-C. (1960) (26). Sur 16 cas trai-

tés, 5 cardiaques avec un régime hypo-sodé d'1 g,20 environ, dont les oedèmes résistaient à toute autre thérapeutique. On donne le Spirolactone aux doses variables de 100 à 2 500 mg par jour, fractionnées pendant 48 heures. Trois groupes de résultats : le groupe N° 1 avec des résultats médiocres, le groupe N° 2 avec de meilleurs résultats, et le groupe N° 3 avec de très bons résultats. La réponse au Spirolactone ne dépend pas de la nature de la cardiopathie. Dans tous les groupes, la natriurie a été élevée, la chlorurie a également été très élevée ; la kaliurie a été soit en baisse, soit en hausse. A noter que le groupe où les résultats ont été les meilleurs a été celui où les doses étaient les plus élevées. Aucune manifestation toxique n'a été observée. Deux cas cependant d'hypo-natrémie, un cas d'hypo-kaliémie. L'urée sanguine ne fut pas modifiée.

De ces cas traités, on peut déduire que la latence de plusieurs jours est constante pour l'élévation de la natriurie, ce qui en "limite l'emploi en clinique". Il est possible que la durée de la cure plus longue permette de constater des succès plus nombreux et les échecs montrent que les données de la formation des oedèmes ne s'expliquent pas par la seule Aldostérone. Enfin, on peut associer le Chlorothiazide.

En conclusion, l'action sur les oedèmes et le poids était constante.

8°) EDMONDS C.-J. (1960) (29). Sur 15 malades traités, 12 cardiaques. Les résultats sont de 3 ordres.

Dans un premier groupe de 6 cardiaques traités par 400 à 800 mg d'Aldactone (SC 94 20) par jour, il n'y a pas d'augmentation du volume de la diurèse ni de modifications de la composition des urines, sauf dans 2 cas où la natriurie s'élève nettement.

Dans un 2e groupe de 3 cardiaques traités par l'Aldactone un jour seulement, on constate l'élévation de la natriurie chez 2 d'entre eux, la kaliurie restant inchangée.

Dans un 3e groupe, qui comporte un seul cardiaque traitement de 800 mg d'Aldactone par jour pendant 4 jours : pas d'effet notable.

D'autres études faites en association avec l'Hydrofluméthiazide et le Mersalyl montrent des effets beaucoup plus importants, et, en particulier, une natriurie très élevée mais qui se maintient peu (pendant 48 heures), la chlorurie évoluant parallèlement. L'excrétion du Potassium dans les urines est très réduite par rapport à l'utilisation du seul Hydrofluméthiazide. Les oedèmes diminuent considérablement. Les effets secondaires dûs à l'Aldactone n'ont pas été notés même lorsque les doses ont atteint 1 200 mg par jour.

Par conséquent, les Spirolactones entraînent une natriurie et une chlorurie élevées, sans déplétion potassique, contrairement aux autres diurétiques, mais les ef-

fets sont beaucoup plus importants avec l'association soit au Mersalyl, soit à l'Hydrofluméthiazide. En tout cas, le Spirolactone a permis de réduire des oedèmes jusque là résistants.

9°) JUSTIN-BESANÇON L., LAROCHE C., NENNA A., ETIENNE J.-P et CREMER C. (1960) (30). Sur 6 cas traités, 2 cardiaques. Après échec des diurétiques sulfamidés et du régime sans sel, cure d'une semaine d'Aldactone de 300 à 600 mg par jour suivant les cas. On constate une natriurie qui s'élève dès le 3e jour de façon constante, une diurèse qui s'élève également dès le 3e jour, atteignant son maximum vers la fin de la cure, élévation, en général, modérée, multipliée par 2 ou par 3, rarement plus. Le volume de la diurèse en Potassium est peu modifiée, identique, ou en légère hausse ou en légère baisse. Deux ou trois jours après l'arrêt de la thérapeutique, la natriurie s'effondre, le volume des urines diminue et le poids remonte. Pendant ce traitement, la kaliémie s'est légèrement élevée, ne dépassant pas 5 meq,50 sans apport de Chlorure de Potassium supplémentaire. Les variations de la natrémie sont beaucoup plus difficiles à systématiser : dans certains cas, elle s'élève au moment de la poussée diurétique, dans d'autres cas, elle diminue, mais il faut surtout se référer aux chiffres antérieurs à la cure. Le poids s'est constamment abaissé de plusieurs kg. et les oedèmes ont fondu cliniquement.

Les auteurs constatent donc une latence d'action (3 à 6 jours après le début du traitement). L'augmentation du volume des urines semble parallèle à l'accroissement de la natriurie, volume qui est cependant modéré, d'où accroissement de l'excrétion du Sodium en concentration et en débit. Discrétion de l'élimination potassique urinaire, l'élimination du Chlore est parallèle à celle du Sodium, natrémie, kaliémie, urémie, réserve alcaline demeurent inchangées. Le médicament est parfaitement toléré. On peut l'associer au Chlorothiazide, par exemple, qui accroît ainsi les effets de l'Aldactone et qui d'autre part, évite les grosses déplétions potassiques du Chlorothiazide employé seul.

10°) DULAC J.-F. (1960) (31). Sur 2 malades traités, 1 cardiaque chez qui la natriurie était nulle, inférieure à 50 mg par jour et les oedèmes irréductibles aux thérapeutiques usuelles. Un traitement de 10 jours environ avec 400 mg par jour d'Aldactone en 4 fois ; dès le 4e jour, la natriurie s'élève atteignant son maximum le 4e jour. Le poids évolue parallèlement (perte de 10 kg en 13 jours), le volume des urines s'élève. Mais dès que l'on cesse le traitement, en 48 heures, la natriurie s'effondre, la diurèse s'abaisse et le poids augmente. Le traitement est ensuite repris avec des effets identiques. L'indication de l'Aldactone est l'insuffisance cardiaque supposée liée à l'hyper-al-

dostéronisme (natriurie très basse, résistance aux autres diurétiques, au régime sans sel, aux tonicardiaques, etc...). Lors de la reprise de l'Aldactone, on doit, disent les auteurs, donner des diurétiques qui agissent en un point différent du tubule rénal, sinon on s'expose à des échecs cliniques.

En conclusion, les Spirolactones, antagonistes de l'Aldostérone, ne remplacent pas les drogues anciennes, mais les complètent.

11°) MACH R.-S., VEYRAT R. (1960) (33). Au sujet des effets secondaires indésirables des nouveaux diurétiques, les auteurs rappellent les effets des Spirolactones obtenus chez les cardiaques traités par eux, dont le nombre n'est pas précisé. La natriurie s'élève dès le 3e ou le 4e jour, la kaliurie diminue, le poids diminue le 3e jour, la diurèse s'élevant le même jour, mais modérément. Trois jours après l'arrêt du traitement, la natriurie est redevenue presque nulle. Associés aux autres diurétiques, ceux-ci retrouvent leur efficacité sans provoquer de kaliurie importante. Les auteurs observent l'hyperkaliémie au cours du traitement.

12°) KLASS A. (1960) (25). Dans 5 cas d'oedèmes cardiaques résistants, l'auteur emploie le Spirolactone SC 94 20, 100 mg 4 fois par jour, associé à 30 mg de Prednisone. Chez tous, on a noté une nette augmentation du volume des urines et une perte de poids importante. Cette association entraîne en effet une

diurèse en Sodium plus élevée que si l'on associe chacun des 2 séparément. Ceci s'explique quand on tient compte des mécanismes de chacun des diurétiques que l'on associe au Spirolactone et à la Prednisone, le Spirolactone permettant de réduire dans ces conditions des oedèmes jusque-là irréductibles.

13°) PLANQUES J. et ARLET J. (1961) (39) traitent 1 cas d'insuffisance cardiaque congestive grave résistant à tout traitement avec 600 mg par jour d'Aldactone pendant 5 jours. Le traitement entraîne dès le 2e jour une augmentation du volume des urines qui persiste 4 jours après l'arrêt du traitement. Une 2e cure (500 mg par jour d'Aldactone 1 jour sur 2 pendant 20 jours) associée au G 33 182 (Hygroton) donne les résultats suivants : le volume de la diurèse s'élève le 3e jour et persiste pendant la cure pour s'abaisser en quelques jours après l'arrêt de la cure. Cette insuffisance cardiaque montre que l'Aldactone a été active sur les oedèmes, les réduisant de façon considérable. Il y a un décalage entre le début du traitement et les résultats, l'effet s'est maintenu après l'arrêt de la cure, au-delà de 5 jours et malgré l'association à l'Hygroton, on a observé une hyperkaliémie, l'urée restant normale. Il n'y a pas eu d'épuisement thérapeutique au cours des cures suivantes.

14°) VESIN P. (1961) (40 et 41) précise que les doses à employer sont de 600 mg d'Aldactone par jour en 3 prises. En cas d'association à d'autres diurétiques, 3 à 400 mg par jour suffisent. Aucune indication particulière en ce qui concerne le Chlorure de Potassium. Il faut diminuer l'apport alimentaire de Sodium sans avoir recours à une restriction sodée plus importante. L'auteur n'associe pas l'Aldactone à d'autres diurétiques sulfamidés sauf cas particuliers. Pour la durée du traitement, il faut considérer que l'action thérapeutique persiste 2 à 4 jours après l'arrêt du traitement, d'où la règle : interrompre le traitement avant l'assèchement complet des oedèmes, sinon il y a un risque de déshydratation grave. La durée du traitement dépend essentiellement de l'importance des oedèmes et de l'activité du Spirolactone ; la durée paraît donc en définitive strictement individuelle.

La tolérance est excellent (au maximum on note de la somnolence) et l'auteur indique que les résultats sont moins bons et surtout moins spectaculaires que chez les cirrhotiques. La répétition des cures d'Aldactone permet de réduire des oedèmes qui semblaient résister à une première cure. Dans ces cas, une cure de plusieurs jours tous les 15 jours est indiquée. L'activité cesse 3 à 5 jour au maximum après l'arrêt du traitement. En cas de dose moindre, 200 mg par jour par exemple, les cures peuvent être plus rapprochées. En cas de perturbation de l'hémody-

namique rénale (baisse du volume circulant et de la filtration glomérulaire) des perfusions de sérum glucosé ou de Mannitol rendent l'Aldactone de nouveau active.

Un autre point souligné par l'auteur est la variation de la kaliurie et de la kaliémie sous traitement par le Spirolactone. Il note un accroissement modeste de la kaliémie, cependant ces variations sont minimes si on les compare à l'importance du Potassium retenu par l'organisme, puis éliminé. La kaliurie est en baisse, parfois en légère hausse, parfois inchangée.

L'auteur observe dans 7 cas un syndrome particulier : le volume de la diurèse, d'abord modérément diminué, s'effondre en moins de 24 heures, augmentation progressive de la kaliémie voisine de 7 meq par litre, augmentation de l'urée sanguine 6 fois sur 7 avec bonne conservation du taux de l'urée urinaire et qui s'accompagne d'un "low-sodium syndrom", c'est-à-dire d'une hypo-natrémie à 130 meq, la réserve alcaline a peu varié mais a eu tendance à baisser, une hypotension. La mort en a été l'aboutissement constant. Les circonstances étiologiques de survenue ont été variables dans tous les cas.

L'auteur, qui a montré le caractère réversible de ces manifestations à un certain stade de l'évolution insiste sur le caractère fonctionnel de ce syndrome.

15°) PERRIN A. et FROMENT R. (1960) (43) ont traité 14 cas d'insuffisance cardiaque ancienne, sévère, très congestive et rebelle aux

thérapeutiques habituelles. Les auteurs donnent 600 mg par jour à doses fractionnées, pendant 10 à 30 jours suivant les malades. Ils associent au SC 94 20 (Aldactone) l'Hydrochlorothiazide à 50 mg ou la Chlortalidone à 300 mg. La tolérance a été parfaite dans tous les cas. Pas de déshydratation grave, l'urée et la tension sont restées normales. Les résultats ont été les suivants : dans 10 cas sur 14, la perte de poids a été supérieure à plusieurs Kg. (dans 4 cas, supérieure à 10 Kg.). L'augmentation du volume des urines est apparue après une latence de 2 à 10 jours suivant les cas, la moyenne étant de 4 jours. Le volume de la diurèse a été en moyenne de 1 100 à 2 600 cc pour l'ensemble des cures, soit une diurèse multipliée par 3 au maximum. La natriurie a, dans l'ensemble, été multipliée de 5 à 7 fois par rapport aux périodes précédant les cures ; elle a été soit parallèle à la diurèse, soit décalée parfois de 24 à 48 heures par rapport à la diurèse maxima. Il n'y a pas eu de proportions rigoureuses entre l'élimination du Sodium et le volume des urines. Quant au Potassium urinaire, la moyenne d'élimination était de 2 g,10 avant traitement, et de 2 g,20 en cours de traitement, par jour. Dans 6 cas, la kaliurie a été stable ou même légèrement diminuée et dans 4 cas, elle a été en hausse légère.

L'ionogramme sanguin n'a pas été modifié, sauf en ce qui concerne la kaliémie qui, seule, a varié. Dans 7

cas, elle a été en hausse, dans 5 cas, elle a été stable et dans un seul cas, elle a été inférieure à la normale. Au total, la kaliémie n'a pas été modifiée sensiblement et on a noté une tendance à l'hyperkaliémie.

Les auteurs ont eu 4 résultats spectaculaires sur les oedèmes, 6 bons résultats, 2 résultats moyens et 2 échecs vrais. Ils concluent que l'indication majeure du Spirolactone, en Cardiologie, est l'insuffisance cardiaque ancienne irréductible. Deuxième indication : le malade qui présente une condition myocardique précaire et chez lequel on redoute les effets nocifs de l'hypo-kaliémie ou chez lequel l'administration de Chlorure de Potassium est incapable de maintenir une kaliémie normale.

16°) AUDIER M. (1961) (45) traitent 2 cardiaques. La posologie d'attaque est de 4 comprimés par jour, puis 8 comprimés et ensuite des doses dégressives. Ils observent un volume des urines toujours abondant, supérieur à 3 litres avec une latence de 2 à 3 jours, précédant l'augmentation du volume des urines. La kaliurie est en baisse par rapport à la période antérieure au traitement, et la perte de poids est de 15 à 20 kg en 3 ou 4 semaines.

L'ionogramme sanguin est inchangé au cours du traitement, seule la kaliémie s'est élevée, l'urée sanguine et la natrémie restant normales. L'effet ne persiste que quelques jours après l'arrêt du traitement. La tolé-

rance a été excellente et les accidents ont été une kaliémie à 7 meq,10 suivie d'un coma et de mort.

Les auteurs concluent que les indications majeures sont les oedèmes réfractaires avec prise de poids importante, natriurie très basse et kaliurie élevée. Le traitement d'entretien pose le problème de l'hyper-kaliémie qui semble l'accident le plus fréquent et le plus grave.

17°) VIALA J. et FATH A. (1961) (44) traitent 1 insuffisance cardiaque résistant à tous les traitements. Les auteurs ont obtenu d'excellents résultats sur les oedèmes en 10 jours avec l'Aldactone. L'ionogramme sanguin est resté inchangé. Ils ne parlent pas ni de la durée du traitement, ni de la latence d'action du médicament, ni des variations de la natriurie. Ils soulignent l'avantage de l'association au Chlorothiazide et n'ont pas observé d'accident au cours du traitement.

18°) REYNAUD M. (1961) (47), dans sa thèse de juin 1961 sur les "Oedèmes hyperaldostéroniques", parle du traitement de 3 cardiaques par l'Aldactone sur 11 observations rapportées. Il note que c'est chez les cardiaques que les résultats sont les plus remarquables. Les cas choisis étaient des oedèmes résistants aux autres traitements habituels de l'insuffisance cardiaque. La dose habituellement efficace a été de 400 à 600 mg par jour en plusieurs prises. A la fin du traitement, la posologie a été diminuée et l'on a réintroduit du

sel dans l'alimentation visant à supprimer un facteur possible d'hyper-aldostéronisme. Un traitement d'entretien est indispensable chez les cardiaques. Il ne lui a pas paru que l'adjonction d'un autre diurétique soit nécessaire à condition de respecter l'indication d'oedème "réellement" résistant. Il n'y a pas eu de modification importante de l'ionogramme sanguin. La kaliémie seule s'est élevée une fois. Une hypo-natrémie a été notée. La tolérance a été excellente dans tous les cas, et les résultats lui semblent inespérés malgré le faible recul. La durée des cures a été de 6 à 30 jours suivant les malades. L'augmentation du volume des urines semble avoir été parallèle. La kaliurie a été, en général, stable, mais parfois au cours d'une cure, elle a été en baisse, et au cours d'une autre cure chez un autre malade, elle a été en légère hausse. La perte de poids a été très importante dans les 3 cas (plus de 5 kg). La durée de l'action après l'arrêt de la cure n'est pas mentionnée.

C H A P I T R E II

OBSERVATIONS.

C H A P I T R E II

OBSERVATIONS

Les cas d'oedèmes cardiaques irréductibles dont le traitement par les antagonistes de l'Aldostérone est rapporté ont été pris dans le Service de Cardiologie du Centre Hospitalier de Versailles.

Ces cas avaient été choisis parce qu'ils étaient restés réfractaires à tous les traitements précédemment utilisés : régime restreint en Sodium, toni-cardiaques, digitaliques et strophantiques, diurétiques puriques mercuriels et sulfamidés, ponctions évacuatrices des épanchements. Tous ces oedèmes étaient l'aboutissement de cardiopathies sévères et dont l'évolution paraissait irrémédiablement compromise.

D'autre part, tous comportaient au début de la période d'observation une diurèse en Sodium extrêmement réduite, inférieure à 0 g,30 (10 meq.) par jour, avec une natrémie basse et une hypokaliémie au moment où le traitement a été mis en oeuvre.

CONDUITE et CONTRÔLE du TRAITEMENT.

La dose d'Aldactone habituellement utilisée était de 600 mg par jour, parfois 400 mg, parfois 800 mg ou 1 200 mg (comprimés à 100 mg).

La durée des cures n'était pas préalablement fixée et a été déterminée dans chaque cas en fonction des résultats obtenus.

Pendant la durée des traitements, les malades ont été uniformément soumis à un régime restreint en Sodium comportant environ 2 g de sel par jour, et pour lequel les éliminations urinaires d'un sujet normal s'établissent autour de 1 g de Sodium par jour et de 1 à 3 g de Potassium par jour. Des apports de Chlorure de Potassium ont été donnés en plus du régime alimentaire de façon variable suivant chaque cas.

L'éction diurétique a été contrôlée en suivant régulièrement :

1/ la mesure quotidienne du poids et du volume des urines.

2/ le dosage quotidien du Potassium et du Sodium urinaire de 24 heures par le photomètre à flamme.

3/ des contrôles fréquents de la natrémie, de la kaliémie, de la chlorémie, de l'azotémie, de l'urée urinaire, de l'hématocrite et de la numération globulaire.

4/ des contrôles occasionnels de l'équilibre acido-basique, établis par la mesure du pH, des bicarbonates et de la P CO_2 dans le sang artériel.

OBSERVATIONS CLINIQUES

Chaque observation a été shématisée par un diagramme représentant l'évolution du poids, du volume de la diurèse, des éliminations de Sodium et de Potassium en même temps que l'évolution de la natrémie et de la kaliémie au cours du traitement.

PREMIERE OBSERVATION

Monsieur André H., 65 ans, avait été hospitalisé une première fois en 1957 au cours d'une insuffisance cardiaque oedémateuse consécutive à une cardiopathie artérielle. A cette époque, digitalisation et Théobromine ont permis de rétablir l'équilibre circulatoire.

Deuxième hospitalisation en 1958 : l'emploi des diurétiques mercuriels s'est montré efficace mais dût être interrompu en raison d'une érythrodermie. Après celui des diurétiques cortisoniques, l'emploi des diurétiques sulfamidés a permis de conserver jusqu'en 1960, un équilibre circulatoire satisfaisant. Mais en avril 1960, les oedèmes réapparaissent, les diurétiques sulfamidés, les corticoïdes sont devenus inefficaces, les malade est à nouveau hospitalisé le 14 avril 1960.

A ce moment : le poids est de 60 kg, le volume quotidien des urines de l'ordre du litre, cependant la natriurie reste très basse, inférieure à 0 g,2 par jour, la kaliurie en moyenne de 2 g,80 par jour, la natrémie à 134 meq, la kaliémie à 3 meq,84.

Pendant le premier mois d'hospitalisation, on essaie sans succès de reprendre l'usage des diurétiques sulfamidés qui ne modifient pas la natriurie, mais augmentent la kaliurie et tendent à abaisser la kaliémie. Le malade reçoit 5 g de Chlorure de Potassium à ce moment, dose qui sera abaissée à 2 g lors des cures d'Aldactone.

Un premier traitement par l'Aldactone (6 comprimés par jour) est donné pendant 15 jours, du 9 juin au 24 juin 1960.

Le poids, qui était le 9 juin de 62 kg,500, baisse dès le 3e jour pour atteindre 57 kg,750 le 24 juin, soit une perte de 4 kg,750 en 15 jours. Les oedèmes périphériques ne sont plus perceptibles dès ce moment.

La natriurie, qui était de 0 g,2 par jour avant le traitement, s'élève à 1 g,4 dès le 3e jour pour atteindre 2 g,18 le 5e jour, et 2 g,82 le 10e jour, pour redescendre à 1 g,9, puis 1 g,8, 1 g,1 et 0 g,8 les derniers jours de la cure.

Le volume de la diurèse, qui était en moyenne de 1 400 cc avant la cure, passe à 1 500 cc le 2e jour, 2 000 cc le 3 jour, puis entre 1 litre et 1 litre,500 par jour jusqu'à la fin de la cure. Cette diurèse assez modérée ne paraît pas proportionnelle à la perte de poids, mais on observe pendant la cure des sueurs abondantes.

La kaliurie est en moyenne de 3 g,30 pendant la durée de la cure, alors que l'apport de Potassium en dehors de l'alimentation était abaissé de 5 g par jour à 2 g au moment où la cure d'Aldactone est administrée.

La natrémie passe de 136 meq,9 le 10 juin 1960 à 132 meq,5 le 23 juin 1960.

La kaliémie reste aux environs de 5 meq, ne dépassant pas 4 meq,60 et 5 meq,13.

L'urée est à 0 g,56, urinaire à 11 g,85.

Après les 16 jours de traitement, on espace les doses, d'abord 6 comprimés tous les 2 jours, mais la natriurie qui s'était abaissée en 48 heures après la fin de la cure de 15 jours à 0 g,25 par jour, ne s'élève pas et le volume des urines reste inférieur à 1 000 cc par jour.

Le poids tend à s'élever dès le lendemain de l'espacement des doses et atteint 59 kg,500 le 4 juillet.

A noter que la moyenne d'élimination de Potassium urinaire baisse de 3 g,30 à 2 g au moment où l'Aldactone est interrompue.

A partir du 4 juillet 1960, on renonce aux doses espacées et on donne des doses moindres mais quotidiennes, 4 comprimés par jour du 4 au 15 juillet 1960 :

Le poids reste stable, autour de 59 kg.

La diurèse hydrique augmente (1 000 cc par jour).

La natriurie reste inférieure à 0 g,23 par jour.

La kaliurie reste inchangée.

Cette nouvelle posologie reste donc également inefficace.

Sur ces entrefaits survient une élévation progressive de l'urée sanguine qui atteint 1 g par litre, mais une rétention aiguë d'urine révèle que cette élévation du taux d'urée était liée à l'évolution d'un adénome prostatique. On pratique une cystotomie et l'urée s'abaisse rapidement à 0 g,37 tandis que l'appétit reprenant, la diurèse s'établit entre 1 litre,500 et 2 litres,500 par

jour. A ce moment, il existe un bon état général sans oedème, avec natrémie à 136 meq et une kaliémie à 5 meq. On constate cependant que la natriurie reste basse, inférieure à 0 g,80 par jour, et fait prévoir le retour des oedèmes. Bientôt, en effet, la courbe de poids est à nouveau en hausse avec un gain de 2 kg,500 en 3 semaines, qui précède la réapparition des oedèmes vers le 20 août.

Le 23 août 1960, on commence une 3e cure d'Aldactone avec 6 comprimés par jour pendant 6 jours :

Le poids se stabilise.

La natriurie s'élève dès le lendemain à 3 g,10 et varie entre 1 g et 2 g,3 les jours suivants.

La diurèse varie de 1 litre,500 à 2 litres,500.

Le poids s'oriente vers la baisse, mais dès l'arrêt de l'Aldactone, le 29 août 1960, la reprise de poids est rapide et la natriurie redevient égale ou inférieure à 0 g,2 par jour deux jours après l'arrêt du traitement.

Les 11 et 12 septembre 1960, la reprise des diurétiques sulfamidés donne une augmentation éphémère de la diurèse, mais une nouvelle administration les 14 et 15 septembre, n'entraîne plus aucune réponse diurétique en eau ou en Sodium, mais seulement une fuite de 6 g de Potassium par jour.

Le 16 septembre 1960, une 4e cure d'Aldactone est commencée à la dose de 6 comprimés pendant 7 jours. La diurèse s'élève progressivement dès le lendemain pour passer de 700 cc à 2 litres,500 en l'espace de 7 jours.

Pendant cette période, le poids s'abaisse de 4 kg et la natriurie s'élève progressivement jusqu'à 3 g. A ce moment, le malade n'a plus d'œdème visible et on espace les doses : 6 comprimés tous les 2 jours.

Le poids continue à décroître pendant 8 jours.

A partir du 10 octobre 1960, la même dose de 6 comprimés est donnée tous les 4 jours jusqu'au 20 octobre. Pendant cette période, le poids est stable à 55 kg, la diurèse hydrique est stable entre 1 litre et 1 litre, 500 par jour, la natriurie se maintient pendant les 2 ou 3 jours qui suivent la prise de l'Aldactone autour de 1 g par jour, puis baisse de moitié à partir du 4e jour.

Du 20 octobre 1960 au 10 janvier 1961, on espace les doses : 6 comprimés tous les 8 à 12 jours. Pendant cette période, on observe que chaque prise d'Aldactone donne une natriurie autour de 1 g par jour pendant 3 ou 4 jours, puis la natriurie redescend progressivement autour de 0 g,200 par jour les jours suivants.

Le poids remonte régulièrement d'1 ou 2 kg dans l'intervalle des prises d'Aldactone et chaque nouvelle prise de poids n'est suivie que d'une baisse moins importante en sorte que, entre le 20 octobre 1960 et le 10 janvier 1961, il y a eu une prise de poids de 3 kg.

Enfin, en janvier 1961, l'Aldactone est utilisée à nouveau et pour la 5e fois, en une cure continue, 6 comprimés par jour pendant 8 jours. Il existe une diurèse en Sodium de 2 à 4 g par jour, pendant la durée de la cure, le volume des urines est entre 1 litre,500 et 2 litres, et

il y a une perte de 2 kg de poids.

A l'arrêt de cette cure, la diurèse sodique tombe progressivement en 5 jours de 2 g à 0 g,200, et le poids est à nouveau en hausse.

Une 6e cure, avec 4 comprimés par jour est administrée le 10 février, mais elle n'augmente pas la natriurie ; la dose de 6 comprimés par jour est alors reprise le 13 février et le poids est à nouveau stabilisé avec une élimination d'1 à 2 g par jour de Sodium et une diurèse hydrique à 700 cc par jour, et le poids remonte.

Une 7e cure à 6 comprimés par jour du 6 au 18 mars 1961 ne donne qu'une élimination de Sodium plus modérée dépassant rarement 1 g par jour, la diurèse hydrique reste de 500 à 700 cc et le poids continue à s'élever progressivement.

La dose d'Aldactone est alors portée à 8 comprimés par jour, le 18 mars 1961, les pertes de Sodium urinaire restent de 1 g en moyenne.

Mais à dater de cette époque, le malade qui jusqu'alors avait conservé un état général relativement satisfaisant, devient très anorexique. Ses sueurs sont plus abondantes, et il y a une perte de poids rapide (3 kg en 4 jours) que la diurèse, inférieure à 1 000 cc, ne justifie pas.

L'état général s'altère rapidement. A partir du 21 mars, la diurèse s'abaisse au-dessous de 0 litre,500. On constate alors que l'urée sanguine est à 1 g,29

l'urée urinaire à 12 g,10

la natrémie à 123 meq,8

la kaliémie à 6 meq,41

la chlorémie à 3 g,10

la réserve alcaline à 38 volumes.

Le traitement à l'Aldactone est suspendu.

On tente de corriger cet état d'hypotonie en apportant du sérum salé. On obtient une reprise de la diurèse qui atteint 1 litre le 29. A ce moment, la natrémie est à 137 meq et la kaliémie à 5 meq, mais l'urée s'est élevée à 1 g,24 alors que l'urée urinaire reste à 19 g par litre.

L'adynamie s'aggrave progressivement et le malade meurt le 6 avril 1961.

C O N C L U S I O N

Dans cette observation, une insuffisance cardiaque oedémateuse, non contrôlée par l'action des diurétiques puriques, sulfamidés et mercuriels, est réduite par l'usage de l'Aldactone. La suppression des oedèmes n'est maintenue qu'au prix de cures successives d'Aldactone.

Dans chacune des cures, la natriurie, qui s'élève progressivement, retombe à un taux bas, de 0 g,200 environ, de 2 à 4 jours après la fin de la cure.

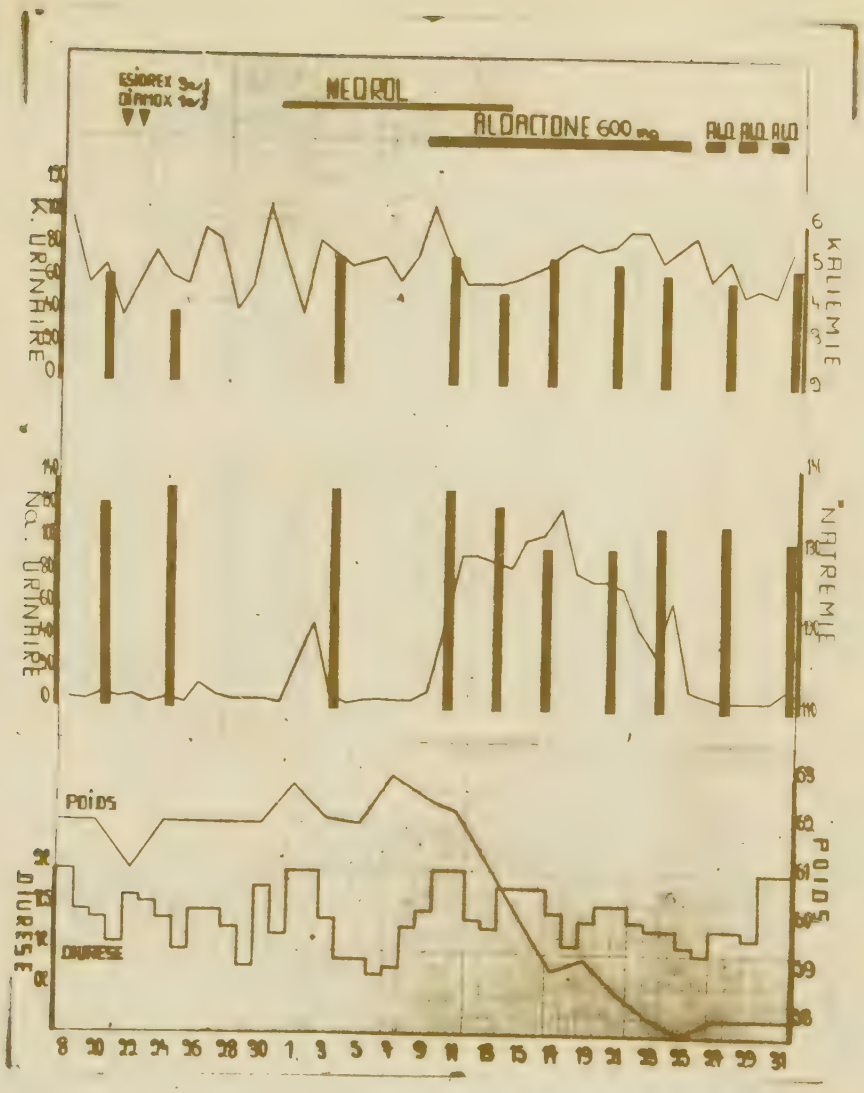
Cependant, pendant une période de près de 3 mois, l'équilibre pondéral est maintenu avec seulement une

prise d'Aldactone tous les 10 à 12 jours.

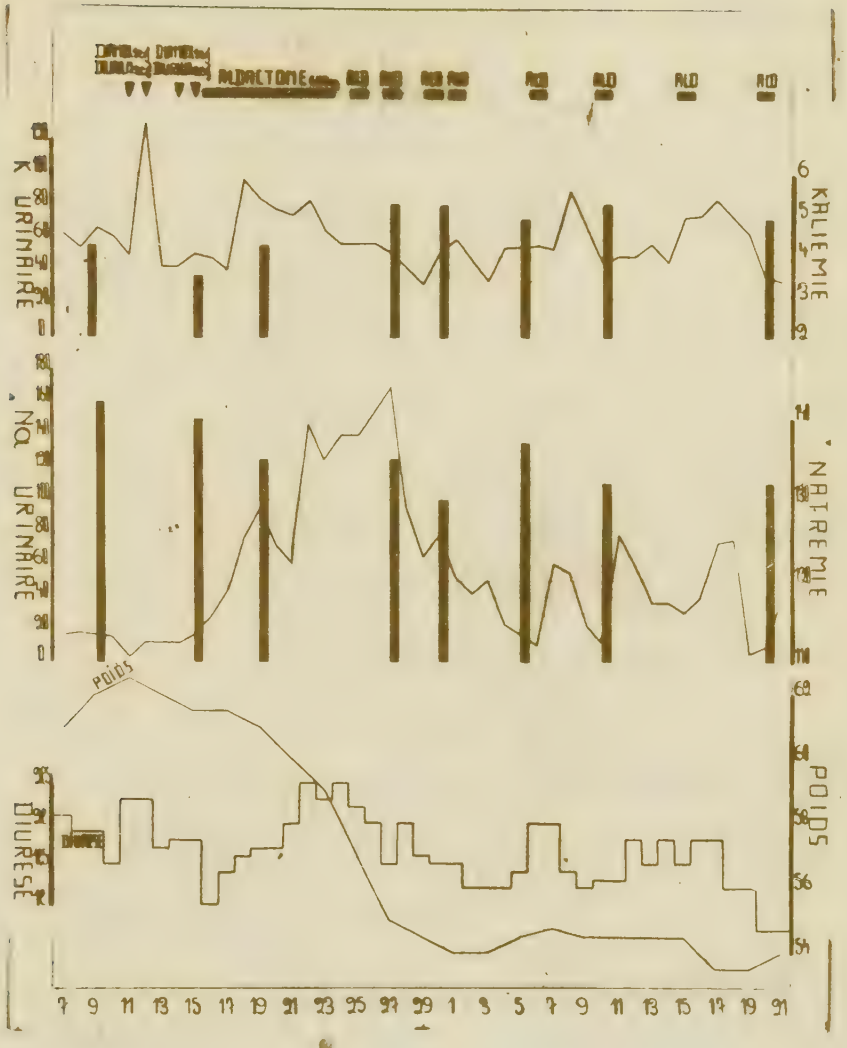
L'emploi de l'Aldactone n'entraîne pas de diminution des éliminations de Potassium urinaire malgré que l'apport de Chlorure de Potassium ait été réduit de 5 g à 2 g par jour, lors de la 1ère cure d'Aldactone.

Lors de l'épisode terminal, malgré que le taux d'élimination du Sodium urinaire ne se soit pas trouvé augmenté sensiblement, une situation d'anorexie, difficilement expliquée sinon par la persistance d'un régime sans Sodium trop sévère, l'existence de sueurs et la survenue d'un épisode diarrhéïque ont concouru à réaliser une hyponatrémie.

Cette hyponatrémie avec syndrome d'hyperhydratation cellulaire (hyperazotémie sans modification de l'urée urinaire) et de déshydratation extra-cellulaire (chute de la tension artérielle et pli cutané) paraît avoir constitué la cause immédiate de la mort.



1re DIAGRAMME DE L'OBSERVATION N° 1



2e DIAGRAMME DE L'OBSERVATION N° 1

DEUXIEME OBSERVATION

Madame R., 73 ans, est hospitalisée le 23 septembre 1960, pour une poussée d'insuffisance cardiaque oedémateuse secondaire à une cardiopathie artérielle.

De précédentes poussées avait cédé à l'usage des traitements tonicardiaques, du régime sans sel et des diurétiques sulfamidés.

A l'entrée, les oedèmes sont volumineux,

le poids est de 60 kg

la diurèse de 2 à 300 cc par jour

la diurèse sodique de 20 à 50 mg par jour

la diurèse en Potassium est en moyenne de 1 g

la natrémie est à 138 meq

la kaliémie à 4 meq,61.

Des diurétiques sulfamidés qui restent sans action diurétique hydro-saline sont utilisés dès le premier jour d'hospitalisation.

Le 1er octobre 1960, on commence une cure d'Aldactone de 6 comprimés par jour pendant 10 jours, puis 6 comprimés tous les 3 jours, les 9 jours suivants.

On note une perte de poids de 7 kg pendant cette cure de 19 jours.

La diurèse reste entre 1 000 et 1 200 cc pendant cette cure.

Il a fallu 8 jours après le début de la cure

pour que la natriurie, après s'être élevée progressivement, dépasse 1 g par jour. Elle reste entre 1 g et 1 g,50 jusqu'à la fin de la cure.

La kaliurie reste inférieure à 1 g par jour (0 g,700 en moyenne).

En fin de cure, la natrémie est à 139 meq

la kaliémie est à 5 meq.

Pendant les 10 jours qui suivent la cure d'Aldactone, le poids reste stable, les oedèmes sont modérés, mais la diurèse en Sodium s'abaisse dès le 3e jour au-dessous de 500 mg et reste stable entre 50 et 500 mg par jour. La courbe de poids est à nouveau en hausse 10 jours après l'arrêt de la cure. Pendant cette période, la kaliurie moyenne est de 0 g,700 par jour.

Une 2e cure d'Aldactone de 6 comprimés par jour est administrée du 1er au 12 novembre. Pendant cette 2e cure, il y a une nouvelle perte de poids de 3 kg.

L'élimination urinaire en Sodium est entre 2 et 3 g par jour.

La kaliurie est en moyenne de 1 g,20.

En fin de cure, l'urée est à 0 g,72 comme au début du traitement.

La natrémie est à 140 meq.

La kaliémie est à 5 meq,51.

Après cette seconde cure, le poids reste stable pendant 12 jours, la diurèse reste légèrement inférieure à 1 litre par jour.

Il existe un équilibre circulatoire satisfaisant sans oedèmes. Mais à nouveau la natriurie s'abaisse en 4 jours de 100 mg par jour.

La kaliurie est en moyenne de 0 g,700.

Le 27 novembre, la température s'élève brusquement à 40° en même temps que des douleurs abdominales du météorisme et une diarrhée s'installent avec une anorexie absolue.

Dès lors, un état marastique est réalisé en quelques jours au cours desquels la diurèse est très réduite, inférieure à 200 cc par jour avec un collapsus tensionnel.

Le 30 novembre, l'azotémie est à 1 g,28

la kaliémie à 5 meq,53

la natrémie à 128 meq

la chlorémie à 100 meq

la réserve alcaline à 38 volumes

les bicarbonates du sang artériel sont très bas, à 13 meq et la P CO_2 à 26 mm. de Hg.

Ces divers examens évoquent une acidose par diarrhée compensée par une hyperventilation, en même temps qu'une hyponatrémie et une déshydratation.

C O N C L U S I O N

L'usage de l'Aldactone a entraîné la disparition complète d'un oedème cardiaque précédemment irréductible.

Au cours de ce traitement, la diurèse en Sodium s'est accrue progressivement en 8 jours, lors de la 1ère cure, pour atteindre 1 g,50. Ce taux a été atteint en 3 jours dans la 2e cure.

Le volume des urines n'a augmenté que le 4e jour de la 1ère cure et le 3e jour de la 2e cure.

L'élimination du Potassium n'a pas paru sensiblement modifiée pendant les cures d'Aldactone. Toutefois, les périodes de la plus basse élimination sont celles où la malade ne recevait ni Aldactone, ni autre diurétique.

Le diagnostic précis des circonstances de la mort, survenue 25 jours après l'arrêt du traitement, n'a pas été déterminé. La malade était alors sans oedèmes.

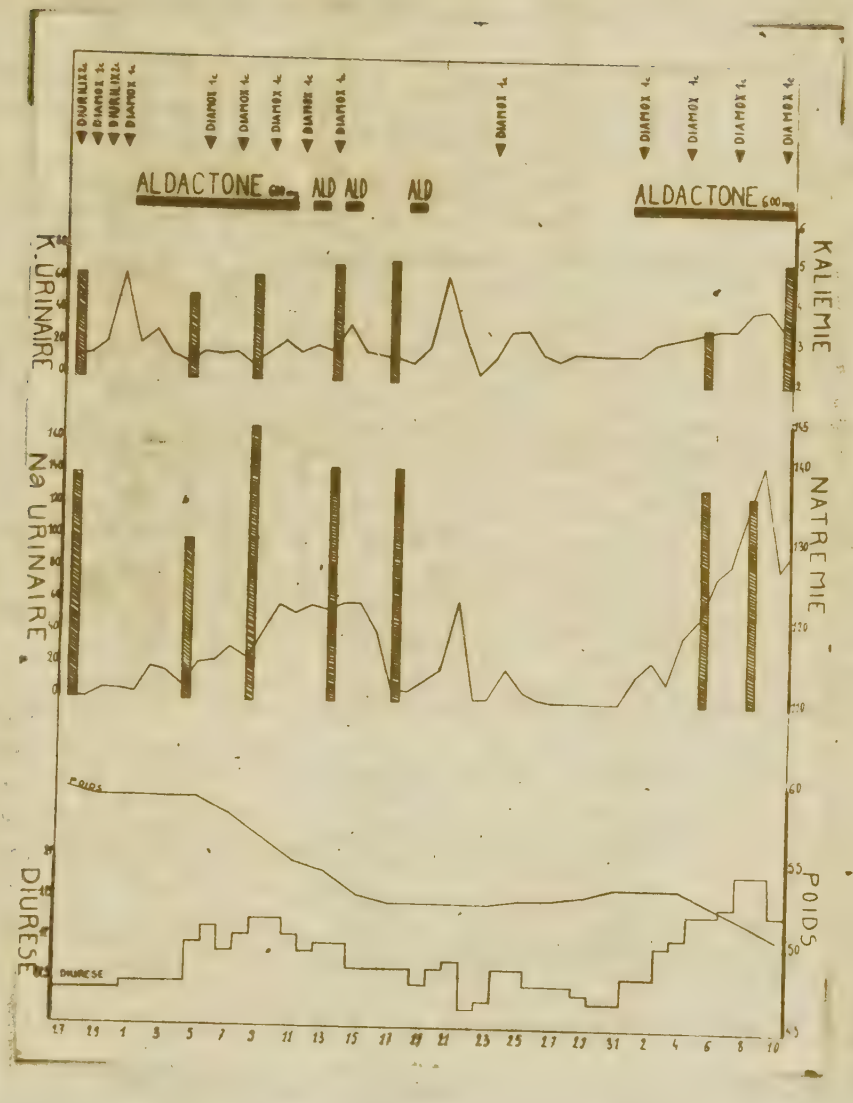


DIAGRAMME DE L'OBSERVATION N° 2

TROISIEME OBSERVATION

Madame D., 42 ans, atteinte d'une maladie mitrale a été commissurotomisée le 2 novembre 1960, et a eu dans les suites opératoires une insuffisance cardiaque oedémateuse avec des signes d'insuffisance mitrale et d'insuffisance tricuspidienne.

A son entrée dans le Service, le 24 avril 1961, elle vient de recevoir pendant un mois des diurétiques sulfamidés sans influences sur son état. Il existe des oedèmes des membres inférieurs, un gros foie systolique et douloureux, une pression veineuse à 28/35.

Le poids est de 55 kg

La diurèse de 200 cc environ

La natriurie autour de 0 g,150 par jour

La kaliurie de 0 g,50 à 1 g,70

La natrémie à 145 meq,6

La kaliémie à 2 meq,82

La réserve alcaline à 62 volumes.

Après avoir restauré le taux de la kaliémie, on continue à donner 4 g de Chlorure de Potassium par jour, et on reprend l'usage des diurétiques sulfamidés entre le 30 avril et le 10 mai, sans modifications notables du volume des urines, ni de l'importance des oedèmes, et avec une élimination de Potassium urinaire de 2 g,50 en moyenne.

On donne alors à la malade 6 comprimés par jour

d'Aldactone pendant 16 jours du 13 mai au 29 mai.

Pendant cette période :

Le poids s'abaisse de 4 kg dans les 8 premiers jours et de 2 kg dans les 8 jours suivants.

La diurèse s'élève le 4e jour du traitement, passant de 400 cc à 700 cc pour s'accroître progressivement et atteindre son maximum le 8e jour (1 300 cc) et s'établir autour d'un litre en moyenne les 8 jours suivants.

La natriurie commence à s'élever le 4e jour (0 g,45) pour atteindre son maximum le 7e jour (2 g,53) et s'établir à un chiffre moyen de 1 g,20 pour la durée de la cure.

L'urée s'est élevée de 0 g,20 à 0 g,62 (avec une bonne conservation de l'urée urinaire : 21 g,69 par litre), et, en fin de cure, le 29 mai :

La natrémie est de 134 meq,7

La kaliémie à 5 meq,25

La kaliurie s'abaisse à 1 g,20 en moyenne pendant la cure d'Aldactone, mais l'apport supplémentaire de 4 g de Chlorure de Potassium avait été supprimé à ce moment.

La réserve alcaline à 37 volumes.

Le poids continue à diminuer d'1 kg les 6 jours qui suivent l'interruption du traitement et se maintient stable jusqu'au 12 juin.

Le 12 juin, la diurèse hydrique reste aux environs de 1 000 cc par jour.

La natriurie s'abaisse très vite, en 3 jours, à un taux inférieur à 0 g,100 par jour.

La kaliurie reste inchangée, de l'ordre de 2 g, comme pendant la cure. Il reste encore des oedèmes discrets alors qu'on reprend l'association Diurilix-Diamox, le 4 juin, qui ne modifie ni le poids, ni la diurèse hydrique, et n'apporte qu'une élévation minime de la natriurie (0 g,22).

Le 11 juin, on reprend l'usage de l'Aldactone à 6 comprimés par jour.

Le poids, qui était stable jusqu'alors (47 kg), s'abaisse de 1 kg,500 en 6 jours.

La diurèse s'élève dès le 1er jour à 1 400 cc pour s'abaisser ensuite, et se maintient à 1 000 cc pendant cette cure qui est poursuivie jusqu'à la fin de la période d'observation le 18 juin.

La natriurie qui était basse, inférieure à 0 g,43, atteint 1 g, le 3e jour et s'y maintient jusqu'au 18 juin.

La kaliurie n'est pas modifiée pendant cette cure et reste aux environs de 2 g.

La kaliémie reste stable.

Le 18 juin 1961, la malade exprime le désir de quitter l'hôpital, les oedèmes sont cliniquement inapparents.

La natrémie est à 134 meq.

La kaliémie est à 4 meq,36

L'urée est à 0 g,64.

Trois mois plus tard, on apprend que la malade a gardé un équilibre circulatoire satisfaisant.

C O N C L U S I O N

Un oedème cardiaque qui persistait malgré l'emploi des diurétiques sulfamidés est réduit par la cure d'Aldactone sans modifications notables de l'équilibre hydroélectrolytique.

DIAGRAMME DE L'OBSERVATION N° 3

QUATRIEME OBSERVATION

Madame Odette D., 40 ans, est hospitalisée le 10 octobre 1960 pour une insuffisance cardiaque oedémateuse irréductible liée à une maladie mitrale avec insuffisance tricuspidienne.

A son entrée dans le Service, après avoir reçu à son domicile des cures répétées de diurétiques sulfamidés associés à un régime sans sel et à un traitement digitalique, Mme D. conserve des oedèmes importants.

Elle pèse 55 kg,200

Sa diurèse est de 700 à 1 000 cc par jour

La natrémie est à 136 meq,9

La kaliémie est à 4 meq,2

Le poids reste en hausse progressive à l'hôpital alors que la malade est seulement au régime sans Sodium.

On administre alors de la Chlortalidone à la dose de 4 comprimés par jour pendant 4 jours, avec 3 g de K Cl par jour.

On obtient une diurèse rapide, atteignant puis dépassant 2 000 cc, avec une diminution de poids de 4 kg en 10 jours.

Pendant que le médicament est administré, l'élimination de Sodium varie entre 2 et 6 g par jour, mais à l'arrêt du médicament, elle baisse en 3 jours entre 0 g,050 à 0 g,200 par jour.

Les éliminations de Potassium atteignent 5 à 7 g par jour, pendant l'administration du médicament avec une moyenne de 4 g par jour.

Sous l'influence de cette médication, la concentration en Sodium plasmatique s'abaisse à 130 meq par litre, et la concentration en Potassium à 3 meq,33.

Malgré l'apport de Chlorure de Potassium, la reprise du médicament à 4 comprimés par jour, du 30 Octobre au 3 novembre, reste sans action diurétique. On prescrit alors une cure d'Aldactone, avec 6 comprimés par jour, du 8 novembre au 28 novembre 1960.

Pendant les 8 premiers jours de la cure, la malade perd 2 kg, puis le poids se stabilise à 51 kg jusqu'à la fin de la cure.

La diurèse sodique passe en 5 jours de 0 g,125 à 2 g.

La diurèse en Potassium reste élevée avec un taux moyen de 4 g,20 par jour, mais la malade a continué à recevoir un apport de 3 g de Cl K par jour. Il n'y a pas de hausse notable de la kaliémie.

La cure est interrompue le 28 novembre, parce que l'action diurétique ne paraît plus nécessaire et que la prise du médicament entraîne des brûlures d'estomac.

A ce moment, la natrémie est à 136 meq,9

la kaliémie est à 5 meq.

Dès l'arrêt du médicament, la diurèse en Sodium s'effondre en 2 jours, descendant au-dessous de 100 mg et il y a une prise de poids de 1 kg,500 en 3 jours.

Quatre jours après l'arrêt du médicament, un brusque point de côté thoracique avec dyspnée sévère, tachycardie et fièvre, fait porter le diagnostic d'embolie pulmonaire et la malade meurt subitement le lendemain.

C O N C L U S I O N

Un état oedémateux qui ne s'était montré sensible aux diurétiques sulfamidés que de façon épisodique et partielle a pû être réduit de façon apparemment complète par une cure d'Aldactone, avec une restauration d'un bon état général. La malade meurt d'embolie pulmonaire 4 jours après l'arrêt de la cure.

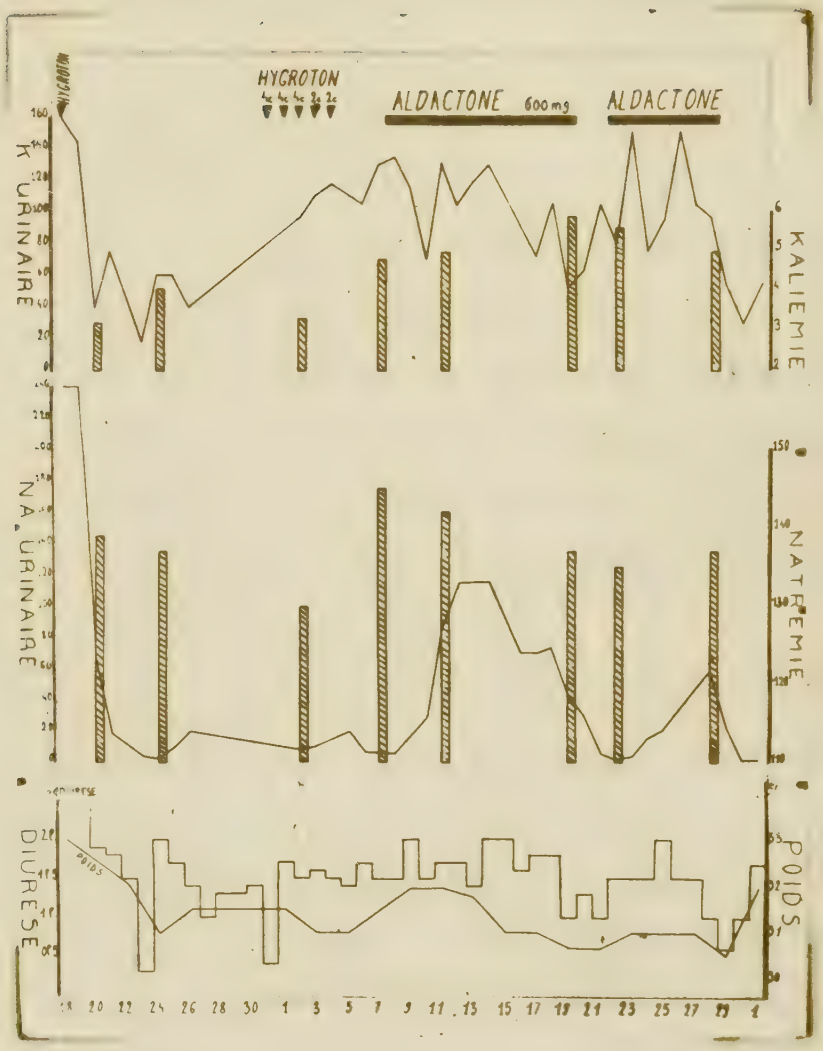


DIAGRAMME DE L'OBSERVATION N° 4

CINQUIEME OBSERVATION

Monsieur M., 74 ans, atteint de cardiopathie en arythmie complète avec hypertension artérielle pulmonaire consécutive à des embolies pulmonaires répétées ayant entraîné une thrombose de l'artère pulmonaire droite.

Au cours de deux hospitalisations précédentes, une insuffisance cardiaque oedémateuse avait été réduite par les diurétiques sulfamidés et cortisoniques, le régime sans sel et la digitaline. Il est hospitalisé à nouveau le 15 avril 1960 parce que depuis 3 mois l'état oedémateux ne cède plus aux mesures précédentes et s'accroît progressivement.

A son entrée dans le Service, la diurèse est de 0 litre,500 par jour en moyenne avec une élimination de Sodium de 200 mg à 500 mg par jour, la diurèse en Potassium est de 0 g,500 à 2 g par jour.

L'emploi des diurétiques sulfamidés ne détermine pas d'augmentation sensible dans l'élimination du Sodium ni dans le volume des urines.

Un traitement de dérivés cortisoniques à faible dose n'entraîne aucune action diurétique.

Après avoir contrôlé

la natrémie qui est à 134 meq,7

la kaliémie à 4 meq,74

la chlorémie à 58 meq

l'urée sanguine à 0 g,80

l'urée urinaire à 18 g,15.

on commence le 1er juin 1960 une cure d'Aldactone à la dose de 6 comprimés par jour. Cette cure est poursuivie pendant 18 jours.

La natriurie s'élève progressivement et atteint 1 g par jour en 5 jours.

Pendant les 8 jours suivants, elle s'abaisse et oscille entre 400 mg et 1 g par jour.

Pendant cette période, le volume des urines oscille entre 0 litre,300 et 1 litre et il n'y a aucune perte de poids, mais on n'est pas assuré à ce moment que le malade absorbe régulièrement les médicaments, et une partie des urines est perdue.

A partir du 14 juin, un meilleur contrôle de l'absorption des médicaments et de la diurèse est assuré et les éliminations de Sodium s'élèvent brusquement à 1 g,200 le lendemain, puis à 4 g,200 le surlendemain. A partir de ce jour, la diurèse s'établit autour d'1 litre, et le poids baisse rapidement de 6 kg entre le 14 et le 25 juin.

Le 17 juin :

la natrémie est à 128 meq

la kaliémie à 5 meq,51

la chlorémie à 91 meq

l'urée à 0 g,40

la réserve alcaline à 44 volumes.

A ce moment, on se croit autorisé à reprendre le traitement par l'Aldactone à la dose de 6 comprimés par jour, mais cette dernière cure ne donne aucune action diurétique. L'élimination de Sodium reste inférieure à 0 g,400 par jour, et le volume des urines s'abaisse de 0 litre,700 à moins de 0 litre,500.

En même temps, la fièvre s'élève progressivement à 39° en 3 jours. Le malade sombre dans un état comateux et meurt, au 5e jour de la 2e cure d'Aldactone.

La veille de la mort :

Le taux d'urée est à 0 g,89

L'urée urinaire est à 18 g

La natrémie à 126 meq

La kaliémie à 5 meq,51

La chlorémie à 101 meq

La réserve alcaline à 41 volumes.

La notion de fièvre en l'absence de modifications du volume des urines et de la diurèse en Sodium fait penser que le décès n'est pas la conséquence d'un trouble diurétique. La veille de la mort, une diarrhée et des vomissements ont pû répondre de l'abaissement final de la natrémie avec azotémie.

Quant à la kaliurie, elle est restée pendant la cure d'Aldactone entre 1 et 2 g, au même taux que dans la période qui précédait cette cure.

Le malade recevait régulièrement 3 g de Potas-

sium avant et pendant la cure d'Aldactone. Cet apport de Chlorure de Potassium était resté prescrit en raison de l'insuffisance de l'alimentation et de la poursuite d'un traitement cortisonique.

La kaliémie n'a pas varié sensiblement au long de la cure d'Aldactone.

C O N C L U S I O N

Au cours d'un état oedémateux rebelle aux thérapeutiques antérieures, l'emploi de l'Aldactone s'est accompagné tardivement après avoir entraîné une élévation progressive, puis brusque, de la natriurie (avec un maximum de 4 g), une chute de poids de 5 kg en 10 jours, et une diminution notable des oedèmes.

La mort est intervenue dans des conditions mal déterminées, qui ne paraissent pas avoir été la conséquence directe de traitement diurétique, mais au cours d'un épisode fébrile avec diarrhée qui a entraîné finalement, au cours de ce traitement, un syndrome d'hyponatrémie avec signes possibles d'hyperhydratation cellulaire (vomissements, azotémie élevée).

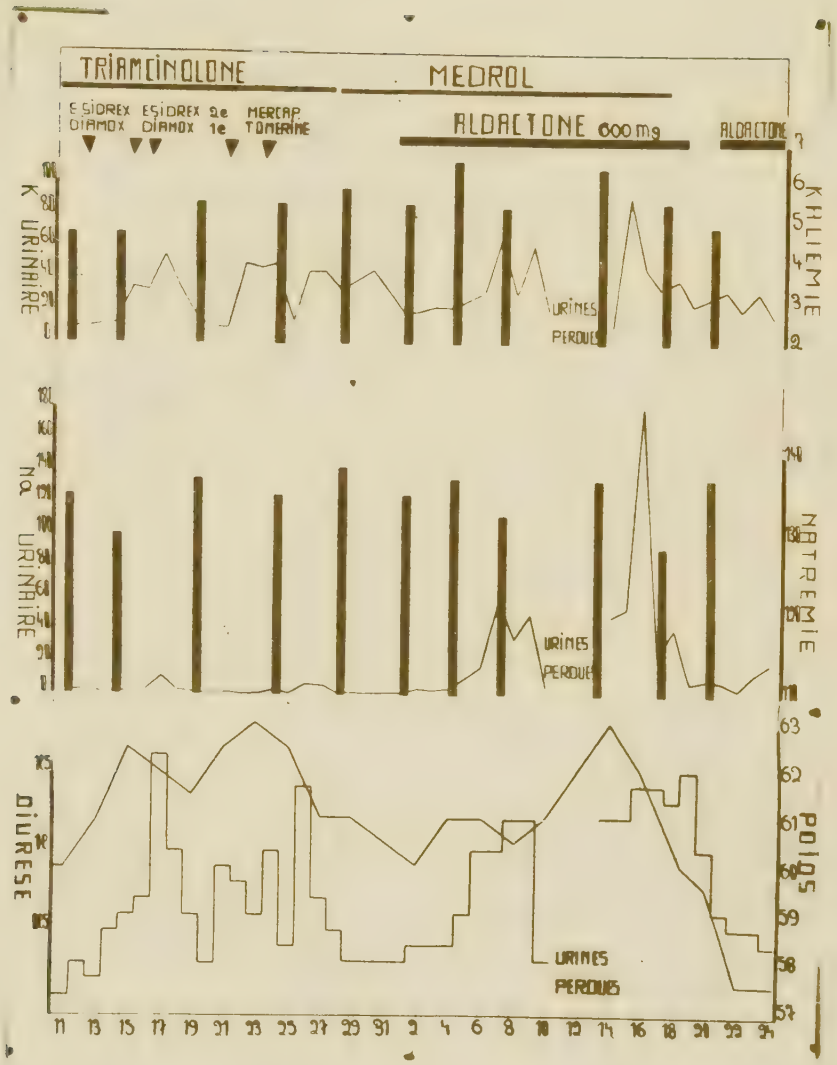


DIAGRAMME DE L'OBSERVATION N° 5

SIXIEME OBSERVATION

Monsieur Robert M., 61 ans, atteint d'insuffisance cardiaque oedémateuse liée à une myocardite chronique d'origine indéterminée, est hospitalisé le 27 mai 1960 pour des oedèmes volumineux résistant à l'usage des diurétiques sulfamidés et cortisoniques, des tonicardiaques et du régime sans sel.

On constate à son entrée que l'élimination urinaire du Sodium est de l'ordre de 25 mg par jour

La kaliurie est de 1 à 2 g par jour

La natrémie est de 123 meq,8

La chlorémie à 95 meq

La réserve alcaline à 53 volumes

L'urée sanguine à 0 g,51

L'urée urinaire à 27 g,74.

Un premier traitement par Théobromine n'apporte pas de modifications sensibles dans l'état du malade.

Le malade est mis à l'Aldactone le 31 mai 1961 à la dose de 600 mg par jour. Cette dose est maintenue pendant 16 jours.

Dès le lendemain de ce traitement, la natriurie passe à 150 mg, puis les jours suivants à 350 mg, puis 960 mg, et, finalement, s'établit entre 1 500 et 2 500 mg par jour jusqu'à la fin de la cure.

Le volume des urines, qui était de 500 cc, aug-

mente à partir du 4e jour, et atteint 1 litre le 5e jour, puis 1 litre,500 les jours suivants.

Pendant cette période de 16 jours, le malade perd 5 kg de façon progressive. Puis la courbe de poids devenant stable et la diurèse hydrique voisine de 1 000 cc, la dose d'Aldactone est portée à 800 mg par jour, à partir du 17 juin et jusqu'au 8 juillet.

Pendant cette période de 21 jours, la diurèse en Sodium s'élève, passant de 1 g,50 à 2 g,50 et 3 g dès l'augmentation de la dose, et se maintient entre 2 et 3 g pendant 12 jours.

L'élimination du Potassium urinaire, qui avait été de 1 g,80 en moyenne pendant les 8 premiers jours de la cure, faite avec 600 mg d'Aldactone, et qui était passée à 2 g,20 pendant les 8 derniers jours de cette cure, est de 2 g,50 en moyenne pendant les 4 premiers jours de la cure faite avec 800 mg d'Aldactone. Un apport temporaire de 2 g par jour de K Cl pendant ces 2 dernières périodes (les 8 derniers jours à 600 mg et les 4 premiers jours à 800 mg) peut répondre de cette augmentation de la kaliurie. Mais cet apport est ensuite supprimé, et pendant les 8 jours suivants où l'Aldactone est donnée à la dose de 800 mg par jour, la kaliurie moyenne s'établit à 2 g,80.

Le volume des urines passe de 1 000 cc à 1 500 cc au moment où la dose est portée à 800 mg d'Aldactone,

et le malade perd 3 kg d'oedème dans les jours où la cure d'Aldactone a été menée avec 800 mg par jour.

Les sueurs ont été notables pendant toute la durée de la cure et plus importantes quand la dose d'Aldactone a été de 800 mg par jour.

Le 7 juillet 1961, à l'occasion d'un épisode diarrhéique de 4 heures suivi d'asthénie, on constate que :

La natrémie, qui était à 143 meq le 22 juin, est passée à 132 meq,5.

La chlorémie est passée de 106 meq à 92 meq

La kaliémie est passée de 5 meq à 5 meq,30

L'urée sanguine de 0 g,48 à 0 g,83.

On arrête alors l'Aldactone et on augmente la ration de sel alimentaire. Dès le lendemain de l'arrêt de l'Aldactone :

La natriurie s'abaisse à 0 g,300 puis à 0 g,100 le surlendemain, et 4 jours plus tard :

La natrémie est revenue à 140 meq

La kaliémie à 5 meq

La chlorémie à 98 meq

L'urée sanguine à 0 g,78.

Du 16 au 31 juillet 1961, le traitement d'Aldactone est repris à la dose de 600 mg par jour.

La diurèse reste stable entre 1 et 2 litres par jour.

La natriurie entre 1 g et 1 g,500 par jour.

Les oedèmes ont complètement disparu.

Du 31 juillet au 13 août 1961, l'Aldactone est donnée de façon discontinue, 2 jours sur 4. Pendant cette période, les éliminations de Sodium urinaire restent basses, inférieures à 0 g,200, la diurèse irrégulière, le poids en baisse de 1 kg.

Du 13 août au 13 septembre 1961, l'Aldactone est donnée à la dose de 6 comprimés par jour, 3 jours par semaine, associée à 2 comprimés de Diurilix les mêmes jours. A chacune de ces cures, la diurèse en Sodium atteint 1 g,500 à 2 g,500 au bout de 3 jours, et s'abaisse à moins de 0 g,200 le lendemain ou le surlendemain de l'arrêt de la cure. Chaque cure entraîne une baisse de poids, mais elle est compensée par une reprise équivalente les jours suivants et le malade maintient une stabilité pondérale sans oedèmes.

Lorsqu'il quitte le Service le 17 septembre :

la natrémie est à 138 meq

la kaliémie à 5 meq,13

la chlorémie à 98 meq

l'urée sanguine à 0 g,54

la réserve alcaline à 59 volumes.

C O N C L U S I O N

Un oedème cardiaque rebelle aux précédentes thérapeutiques est complètement réduit par l'usage de l'Aldactone.

En cours de traitement, à l'occasion d'un épisode de diarrhée, on constate une hypo-natrémie modérée avec hypo-chlorémie, élévation de la kaliémie et de l'urée sanguine. Cet incident cède facilement à l'arrêt momentané du traitement et à l'apport de sel.

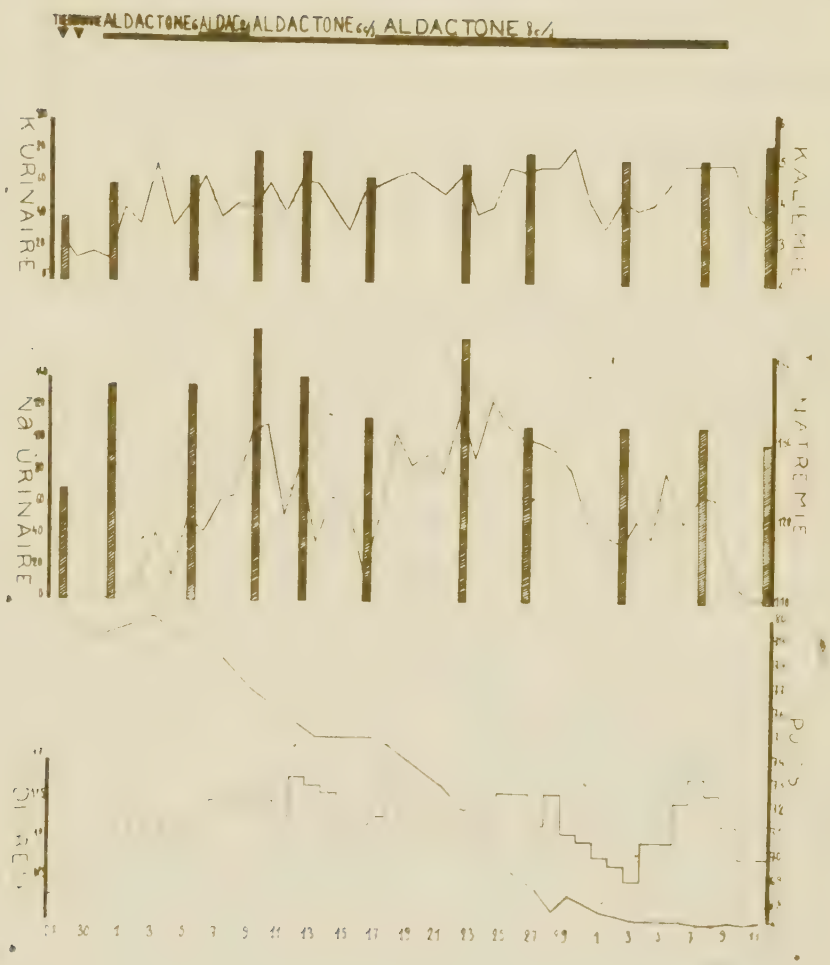


DIAGRAMME DE L'OBSERVATION N° 6

SEPTIEME OBSERVATION

Monsieur Georges G., 68 ans, atteint de cardiopathie artérielle en arythmie complète, est adressé à l'Hôpital pour un oedème généralisé résistant depuis des mois à l'usage des diurétiques salins et s'aggravant progressivement avec un volumineux épanchement pleural droit.

A son entrée, le 13 juin 1960 :

La diurèse hydrique est inférieure à 400 cc par jour.

La natriurie inférieure à 300 mg par jour.

La kaliurie de l'ordre de 0 g,500 (le malade est anoréxique).

La natrémie est à 134 meq.

La kaliémie à 4 meq,10.

L'urée à 0 g,43.

La réserve alcaline à 50 volumes.

Du 15 juin au 1er août 1960, on utilise des diurétiques sulfamidés sans obtenir de modifications sensibles du poids et des oedèmes, une injection de diurétique mercuriel n'a pas augmenté sensiblement le volume de la diurèse.

La natriurie qui s'élève jusqu'à 1 g,50 et 2 g le jour où ces divers diurétiques sont administrés, s'abaisse au-dessous de 0 g,100 dès le lendemain de leur interruption.

Le 2 août, le malade reçoit 4 comprimés d'Aldactone pendant 3 jours, sans augmentation de la diurèse sodique.

On emploie alors, à partir du 5 août une préparation associant l'Aldactone à la dose de 75 mg et de l'Hydrochlorothiazide à la dose de 25 mg par comprimé. On donne 4 comprimés par jour pendant 2 jours, puis 8 comprimés du 3e au 8e jour. La diurèse en Sodium s'élève au 2e jour de cette cure, passe à 2 puis 3 g dès que la dose est portée à 8 comprimés par jour.

A ce moment, le volume de la diurèse s'établit à 1 litre,500 par jour et le poids s'abaisse de 5 kg,500 en une semaine avec une régression importante des oedèmes.

Pendant cette période, les éliminations en Potassium passent de 0 g,500 à 2 g par jour (le malade reçoit 2 g de Citrate de Potassium par jour).

Pendant cette 1ère période, la natrémie est passée de 147 meq au début du traitement d'Aldactazide à 130, au cours du traitement, la kaliémie de 4 meq,10 à 4 meq,44, l'urée de 0 g,43 à 0 g,50.

Après une brève interruption de traitement à l'occasion d'une diarrhée, le traitement est repris dans les mêmes conditions pendant une nouvelle cure de 8 jours.

Les éliminations de Sodium restent entre 1 g,50

et 3 g par jour, les éliminations de Potassium autour de 2 g,50 par jour. Pendant cette 2e cure, la diurèse hydrique reste relativement basse, entre 700 cc et 1 000 cc par jour, et la perte de poids n'est que de 1 Kg.

Le 27 août, on constate que :

la natrémie est à 126 meq.

la kaliémie à 5 meq,25.

la chlorémie à 95 meq.

la réserve alcaline à 31 volumes.

l'urée à 1 g,10.

l'urée urinaire à 20 g,70 par litre.

Il y a, à ce moment, asthénie, anorexie, vomissements, sueurs, diarrhée.

Le traitement diurétique est interrompu, le malade remis au régime salé, avec un apport supplémentaire de 32 g de Chlorure de Sodium en 3 jours, la diurèse augmente à partir du 3e jour, sans élimination notable de Sodium (moins de 50 mg par jour), et le 9 septembre :

la natrémie est à 139 meq.

la kaliémie à 4 meq,61.

la chlorémie à 96 meq.

la réserve alcaline à 66 volumes.

l'urée sanguine à 0 g,45.

l'urée urinaire à 20 g,68.

Le malade quitte l'hôpital à ce moment, sans oedèmes, et conserve actuellement un équilibre circulatoire stable, des œlèmes modérés un an après l'arrêt du traitement.

C O N C L U S I O N

Un oedème cardiaque précédemment irréductible ou peu réductible, est réduit avec un traitement associant Aldactone et Diurilix. Mais l'importance de l'élimination en Sodium obtenue aboutit à un accident d'hyponatrémie avec déshydratation, signes d'hyperhydratation cellulaire (nausées, vomissements, hyperazotémie), rapidement corrigé par un apport de sel.

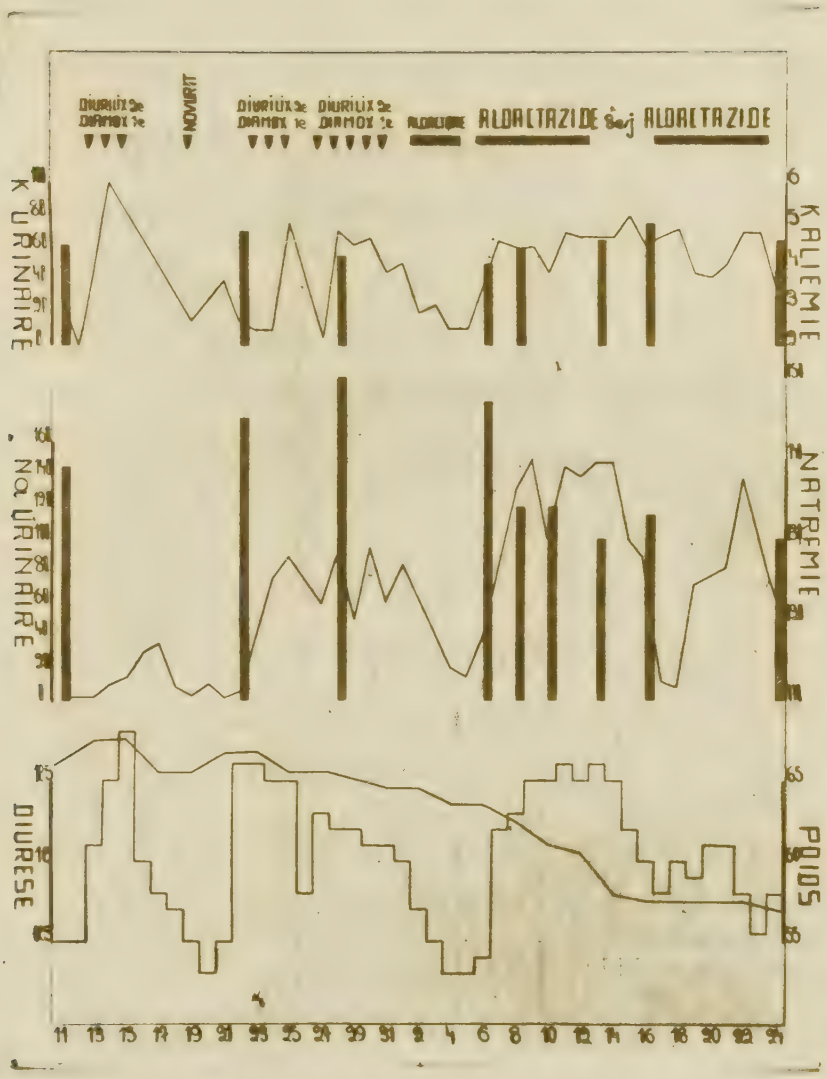


DIAGRAMME DE L'OBSERVATION N° 7

HUITIEMME OBSERVATION

Madame Valentine S., 64 ans, est hospitalisée le 7 février 1961 pour une insuffisance cardiaque congestive, rebelle, installée au décours d'un infarctus du myocarde 3 mois plus tôt. Avant son entrée dans le Service, Madame S. avait été traitée par des diurétiques mercuriels et sulfamidés, sans modifications notables des oedèmes qui sont volumineux avec une ascite très abondante.

A son entrée :

Le poids est de 106 kg,250

la diurèse hydrique inférieure à 200 cc par jour

la natriurie inférieure à 0 g,100 par jour

la kaliurie à 1 g,5 par litre

l'urée sanguine à 0 g,21

l'urée urinaire à 10 g,59

la natrémie à 135 meq,8

la kaliémie à 4 meq,36

la réserve alcaline à 55 volumes.

Après un nouvel échec de l'emploi des diurétiques sulfamidés, on donne le 21 février 1961, 6 comprimés d'Aldactone tous les jours jusqu'au 24 mars 1961. On y associe 2 comprimés de Diurilix tous les jours, pendant les 6 premiers jours et 2 comprimés de Diurilix tous les 2 jours du 2 au 22 mars.

Pendant ce traitement :

La diurèse s'élève 48 heures après l'administration d'Aldactone à 900 cc, puis à 1 800 cc et 1 500 cc les jours suivants, ne diminuant que vers le 20 mars 1961, aux environs de 500 cc le 24 mars.

Le poids baisse dès le 3e jour du traitement de façon rapide. Il y a une perte de 14 kg en un mois, du 21 février au 21 mars.

La natriurie s'élève dès le 3e jour à 1 g,10, atteint 2 g le 5e jour, pour atteindre son maximum d'élimination de 3 g,20 le 10 mars, puis les éliminations varient entre 1 g et 2 g,30 le 21 mars. La natriurie diminue à 0 g,60 et 0 g,50, les jours suivants, jusqu'au 24 mars 1961.

La kaliurie reste inférieure à 2 g les premiers jours de la prise d'Aldactone, puis se stabilise entre 2 et 3 g jusqu'au 20 mars. (La malade reçoit 2 g de Chlorure de Potassium du 26 février au 24 mars 1961).

Mais le 24 mars 1961, on est amené à suspendre le traitement en raison d'une anorexie marquée. On note également une asthénie profonde et une somnolence qui s'accompagne de prurit. A ce moment :

Le volume des urines est inférieur à 0 litre,200

Le taux d'urée est à 0 g,89

L'urée urinaire à 16 g

La kaliémie à 6 meq,41

La natrémie à 138 meq

La chlorémie à 91 meq.

La réserve alcaline à 43 volumes avec une hématocrite à 52.

Enfin, la glycémie qui, précédemment, était restée stable, aux environs de 1 g,40, est alors à 2 g,24 par litre.

On trouve en outre de l'acétone dans les urines et la température s'abaisse vers 36°. On met en oeuvre un traitement insulinique, mais le taux d'urée sanguine atteint 1 g,67 le 29 mars. La torpeur s'aggrave progressivement. La malade meurt subitement le 1er avril 1961.

Pendant les 6 derniers jours de l'évolution, le volume d'urine est resté très faible, avec une natriurie inférieure à 0 g,100 par jour, et il y a une prise de poids de 4 Kg.

C O N C L U S I O N

Un traitement associant Aldactone et diurétiques sulfamidés, permet d'obtenir la disparition d'un état oedémateux,précédemment rebelle. Mais, au cours du traitement, un état anorexique extrême est intervenu dans des conditions étiologiques non précisées. A ce moment, le taux des urines s'est abaissé au-dessous de 200 cc par 24 heures et un contrôle humoral a montré à la fois une élévation de la glycémie et une élévation de l'azotémie, et de la kaliémie. La cause immédiate du décès n'a pas été déterminée.

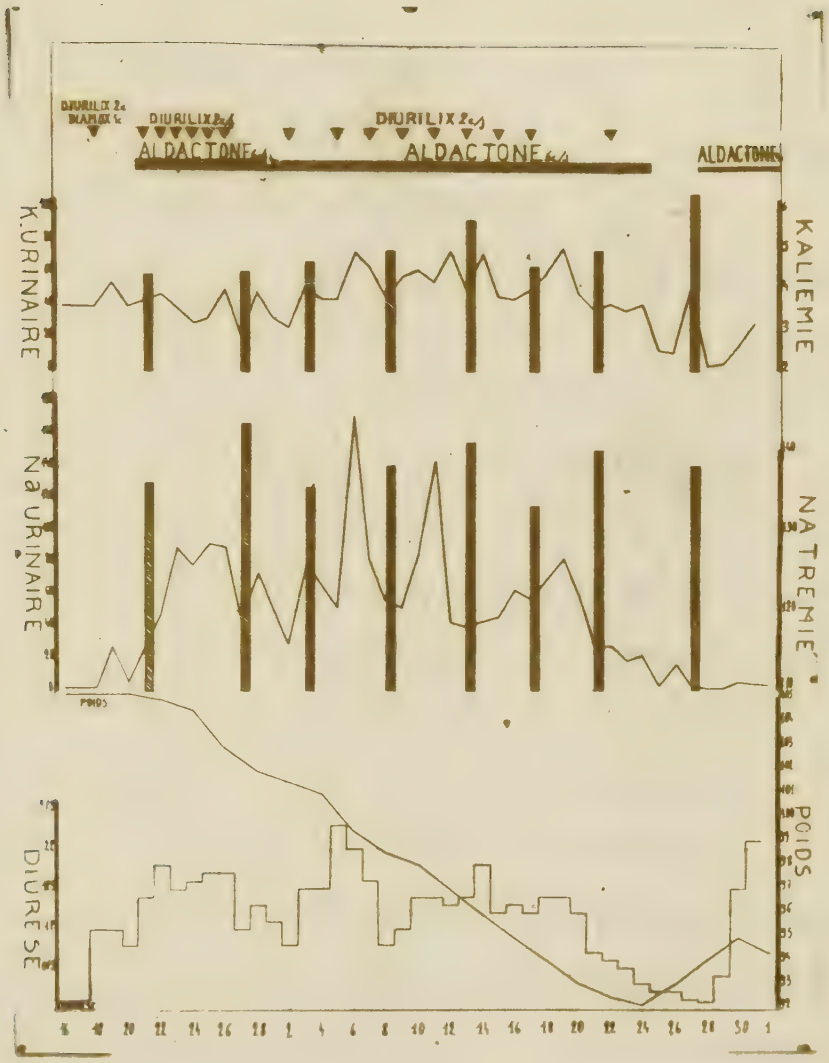


DIAGRAMME DE L'OBSERVATION N° 8

NEUVIEME OBSERVATION

Madame Georgette B., âgée de 72 ans, est atteinte d'une maladie mitrale, en insuffisance cardiaque oedémateuse depuis 1955. Jusqu'en 1960, les poussées d'insuffisance cardiaque sont réduites par le régime hyposodique, le repos, les tonicardiaques digitaliques et les cures de diurétiques sulfamidés.

Elle est hospitalisée le 24 octobre 1960, est atteinte alors de volumineux oedèmes qui contrastent avec la maigreur extrême de la partie supérieure du corps.

Son poids est de 39 kg,500

La diurèse de l'ordre de 400 cc par jour

La natriurie inférieure à 0 g,100

La kaliurie de l'ordre du gramme

L'urée à 0 g,74

La natrémie à 126 meq,09

La kaliémie à 3 meq,85

La réserve alcaline à 46 volumes.

L'emploi des diurétiques sulfamidés n'entraîne aucune amélioration de l'état oedémateux, le poids continue à augmenter et la diurèse en Sodium reste inférieure à 0 g,200 par jour.

Le 5 novembre 1960, après essai des diurétiques sulfamidés :

l'urée est à 0 g,45

l'urée urinaire à 7 g,55

la natrémie à 136 meq,9

la kaliémie à 3 meq,97

la réserve alcaline à 52 volumes.

On donne 6 comprimés d'Aldactone par jour, du 6 novembre au 14 novembre 1960. Pendant cette période de 8 jours :

Le poids s'abaisse de 2 kg.

La diurèse, de 800 cc, le 6 novembre, commence à s'élever le 4e jour du traitement à 1 100 cc pour atteindre 1 500 cc le 10 novembre et se maintenir aux environs de 1 500 cc les jours suivants.

La kaliurie, qui était en moyenne de 1 g par jour avec un apport de 2 g de Chlorure de Potassium par jour avant la cure d'Aldactone, est passée à 2 g,10 en moyenne par jour pendant les tout premiers jours de la cure, avec le même apport de Potassium ; puis à 1 g,8 pendant les 3 derniers jours de la cure sans apport de Potassium.

La natriurie commence à augmenter le 3e jour du traitement (0 g,60), atteint 1 g,50 le 4e jour, 2 g,50 le 6e jour.

Le 14 novembre 1960, en fin de cure, la natrémie est à 132 meq,5.

la kaliémie à 5 meq,51

la réserve alcaline à 49 volumes

l'urée à 0 g,35 (urinaire à 8 g,07)

La baisse de la natrémie, l'élévation de la kaliémie, entraînent la suspension du traitement le 14 novembre.

Pendant les jours qui suivent : le poids continue à s'abaisser pendant 3 jours après l'arrêt du traitement (36 kg).

Le 17 novembre, la malade fait une chute grave, suivie d'une évolution fébrile à 38°5 pendant 48 heures ; pendant ces 2 jours, la diurèse tombe à 0 litre,200, puis s'élève à nouveau à 1 litre quand la température redevient normale.

Mais la natriurie reste très basse, inférieure à 0 g,100.

La kaliurie reste entre 1 et 2 g par jour, lorsque la kaliémie s'élève brusquement à 6 meq,7 le 19, 2 jours après la chute ; l'urée reste à 0 g,30 et la kaliémie à 7 meq,40 le 21 novembre.

Dans la nuit du 23 au 24 novembre, une polypnée soudaine apparaît avec cyanose, refroidissement des extrémités, sueurs, tachy-arythmie et fièvre. Les signes d'auscultation font admettre l'existence d'un foyer pulmonaire aigu. Le lendemain, la diurèse, qui s'était jusqu'alors maintenue à 1 litre, s'abaisse à moins de 500 cc, la kaliémie est à 6 meq,15.

la natrémie est à 134 meq,39

l'urée à 0 g,48.

Le 25 novembre 1960, les signes respiratoires

s'aggravent et la malade meurt dans un état de collapsus vasculaire.

C O N C L U S I O N

Le traitement par l'Aldactone permet de réduire en grande partie un état oedémateux précédemment rebelle.

Après ce traitement, l'évolution est interrompue par des désordres métaboliques et un foyer pulmonaire aigu survenus à la suite d'une chute.

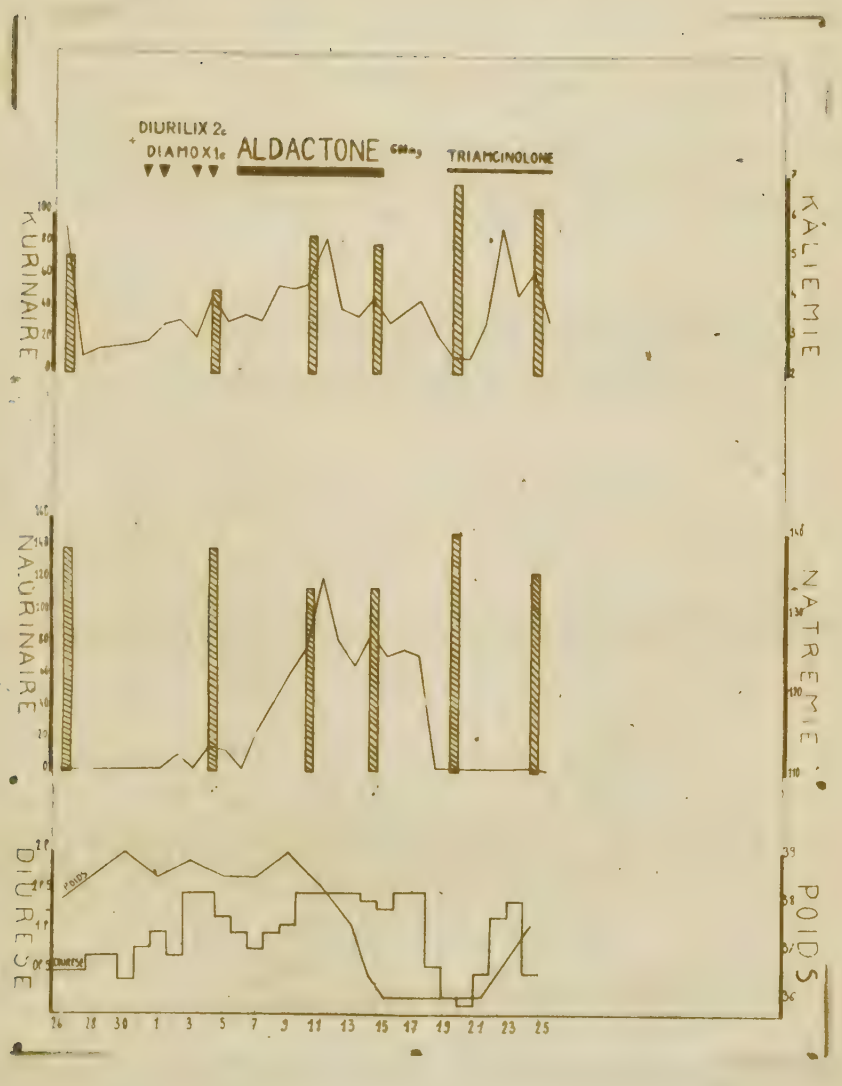


DIAGRAMME DE L'OBSERVATION N° 9

DIXIEME OBSERVATION

Monsieur Armand M., 63 ans, est hospitalisé le 30 novembre 1960, atteint d'une cardiopathie rhumatismale mitro-aortique en insuffisance cardiaque oedémateuse.

Les oedèmes ont débuté un an plus tôt, et ont été, depuis lors, traités par l'association Diamox-Diurilix, la digitaline et le régime désodé sans régression notable.

A l'entrée, le 30 novembre 1960, les oedèmes sont volumineux, la pression veineuse à 29/35. A ce moment :

le poids est à 59 kg,500

la diurèse de l'ordre de 400 cc par jour

la natriurie reste inférieure à 0 g,200

la kaliurie varie autour de 1 g

l'urée sanguine à 0 g,37

l'urée urinaire à 23 g,68

la natrémie à 139 meq

la kaliémie à 4 meq,49

la réserve alcaline à 47 volumes.

Pendant les 12 premiers jours du séjour, on reprend l'emploi des diurétiques sulfamidés sans provoquer de diurèse, et le poids augmente de près de 2 kg pendant cette période.

Après ce traitement sulfamidé :

la natrémie reste à 140 meq

la kaliémie à 5 meq

la chlorémie à 109 meq

la réserve alcaline à 52 volumes

l'urée à 0 g,43.

On donne alors 6 comprimés d'Aldactone tous les jours du 13 au 23 décembre. Pendant cette période :

La diurèse, qui restait autour de 0 litre,500, s'élève le 1er jour à 1 700 cc, puis s'établit entre 1 000 et 1 500 cc les jours suivants.

La natriurie s'élève 48 heures après le début du traitement à 1 g,53 pour atteindre son maximum d'élimination de 2 g,66 le 6e jour de traitement. Elle diminue les jours suivants pour ne plus dépasser 1 g par la suite.

En 10 jours, il n'y a eu qu'une perte de poids de 1 kg, mais l'appétit s'est sensiblement amélioré et les oedèmes ont diminué.

La kaliurie est restée pendant la cure d'Aldactone à peu près ce qu'elle était auparavant (2 g,3 en moyenne, au lieu de 2 g en moyenne) pour un même apport de 2 g de Chlorure de Potassium par jour.

Le 23 décembre, l'urée sanguine est à 0 g,40

la natrémie à 134 meq,7

la kaliémie à 4 meq,36.

Le malade quitte alors le service sur sa deman-

de, et interrompt le traitement d'Aldactone du 24 décembre au 10 janvier 1961.

Lors d'une nouvelle hospitalisation, la reprise des diurétiques sulfamidés ne provoque aucune diurèse hydrosaline, mais une fuite de Potassium de 5 g en 24 heures.

Le traitement par l'Aldactone est repris le 10 janvier 1961, et poursuivi jusqu'au 19 janvier, aux mêmes doses. A cette date, le malade quitte à nouveau le service volontairement.

Pendant cette 2e cure, le malade perd 2 kg,250. Pendant les 4, 5 et 6e jours de cette 2e hospitalisation, on associe à l'Aldactone un comprimé de Diamox et 2 comprimés de Diurilix. Cette association n'a pas entraîné une augmentation immédiate de la diurèse sodique ; celle-ci ne s'est élevée que le 6e jour, passant de 0 g,200 à 2 g,250, atteint son chiffre le plus élevé (2 g,750) le 7e jour de la cure. Elle s'est maintenue les jours suivants, sous Aldactone seule, autour de 1 g par jour.

Au moment où il quitte le service, le malade a un taux d'urée sanguine à 0 g,24, l'urée urinaire est à 15 g par litre, la natrémie à 139 meq, la kaliémie à 3 meq,46 et la réserve alcaline à 43 volumes.

Au moment de la sortie, l'état oedémateux est sensiblement amélioré.

C O N C L U S I O N

Dans cette observation, au moment où les diurétiques sulfamidés paraissaient rester sans action sur l'état oedémateux, l'usage de l'Aldactone a permis une régression importante des oedèmes sans incident, mais la sortie prématurée du malade n'a pas permis d'apprécier complètement l'effet de ce traitement.

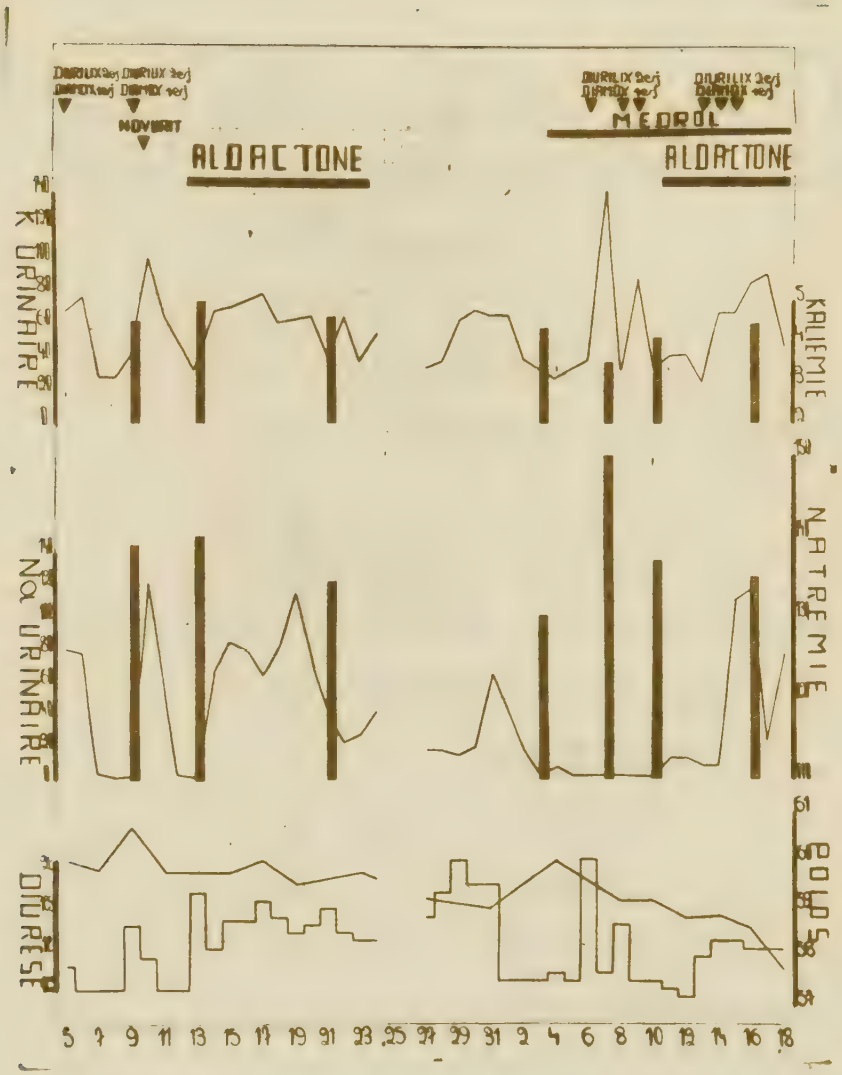


DIAGRAMME DE L'OBSERVATION N° 10

ONZIEME OBSERVATION

Madame Jeanne G., 61 ans, est hospitalisée le 24 juillet 1961, pour une insuffisance cardiaque oedémateuse dûe à un rétrécissement mitral. Les oedèmes qui étaient apparus depuis plusieurs années, d'abord facilement réversibles, n'avaient pû être réduits depuis plusieurs mois malgré un régime restreint en Sodium, l'usage de la médication digitalique et des diurétiques sulfamidés.

A son entrée :

le poids est de 58 kg.

la diurèse aux environs de 500 cc.

la natriurie est en moyenne de 0 meq,040 par jour.

La kaliurie est en moyenne de 1 g,20 (la malade ne reçoit pas de Potassium en dehors du régime alimentaire).

l'urée sanguine est à 0 g,48

l'urée urinaire à 18 g,40

la natrémie à 130 meq,3

la kaliémie à 4 meq,10

la chlorémie à 104 meq

la réserve alcaline à 50 volumes.

On donne de la Théobromine sans aucune influence sur le poids, la diurèse et la natriurie.

La malade est alors mise à un traitement comportant d'une part 6 comprimés d'Aldactone par jour du 1er

au 7 août 1961. D'autre part, un traitement corticoïde avec 40 mg de Médrol est commencé, dose qui est ramenée à 20 mg en 4 jours. Enfin, 4 g de Chlorure de Potassium par jour sont administrés pendant cette période.

La diurèse s'élève en 48 heures à 1 500 cc et varie ensuite entre 1 700 à 2 300 cc par jour.

Le poids commence à baisser le 2e jour et passe de 58 kg à 53 kg en 7 jours, soit une perte de 5 kg.

La natriurie augmente 3 jours après la mise en oeuvre du traitement et atteint son maximum d'élimination de 5 g,30 le 7e jour, soit une moyenne de 2 g par jour pour la cure.

La kaliurie est en moyenne de 3 g pendant cette même période.

Le 8 août 1961 :

l'urée sanguine est à 0 g,60

l'urée urinaire à 11 g,85

la natrémie à 139 meq

la kaliémie à 4 meq,50

la chlorémie à 110 meq

la réserve alcaline à 60 volumes.

Le traitement d'Aldactone est suspendu.

Du 7 au 10 août :

le poids est stable à 52 kg

la natriurie passe de 4 g à 1 g le 8 août, puis reste inférieure à 0 g,100 les jours suivants.

la kaliurie reste stable à 3 g,50 en moyenne.

le volume de la diurèse, malgré la poursuite du Médrol, s'abaisse de 1 500 à 1 000 cc dès l'interruption du traitement.

Du 11 au 15 août 1961, on donne à nouveau 6 comprimés par jour d'Aldactone.

Le volume de la diurèse s'élève dès le lendemain à 1 300 cc et est, en moyenne, de 1 500 à 1 800 cc les jours suivants jusqu'au 16 août. Il y a en outre des sueurs importantes.

Le poids baisse le 3e jour de cette nouvelle cure, et il y a une perte de 1 kg,700 en 5 jours.

La natriurie remonte en 48 heures et est en moyenne de 1 g,50 par jour pendant ces 6 jours.

La kaliurie est en moyenne de 4 g par jour. (La malade reçoit toujours du Potassium par voie buccale : 4 g de Chlorure de Potassium, dose qui a été administrée du 2 au 29 août).

A la fin de cette brève cure :

l'urée sanguine est à 0 g,56

l'urée urinaire à 12 g,35

la natrémie à 138 meq

la kaliémie à 4 meq,60

la chlorémie à 95 meq

la réserve alcaline à 62 volumes.

Du 16 août au 22 septembre 1961, l'Aldactone est à nouveau interrompue. On note pendant cette période de 15 jours que :

Le poids augmente dans la 1ère semaine de 1 kg, passant de 50 kg,500 à 51 kg,500 et se stabilise autour de 51 kg,500 les 8 jours suivants.

Le volume de la diurèse reste aux environs de 1 000 cc par jour.

La natriurie est très basse, passant de 2 g par jour à 0 g,090 le 3e jour après l'arrêt de l'Aldactone et restant inférieure à 0 g,100 les jours suivants.

La natriurie, pendant ces 15 jours, est en moyenne de 0 g,200.

La kaliurie est en moyenne de 3 g par jour.

A ce moment, il n'y a plus d'oedèmes apparents et on se préoccupe d'établir un traitement d'entretien.

Dans ce but, du 3 septembre au 18 octobre 1961, on donne 6 comprimés par jour d'Aldactone et 1 comprimé par jour de Diurilix, 3 jours par semaine. Durant cette période de 45 jours :

Le poids continue à baisser lentement de 52 kg à 49 kg,500.

Le volume de la diurèse demeure voisin de 1 000 cc entre les cures et s'élève à 1 500 cc environ lors des prises d'Aldactone associée au Diurilix.

La natriurie s'élève lors de chaque cure entre 0 g,50 et 2 g, suivant les semaines pour s'abaisser 48 heures après l'arrêt des diurétiques au-dessous de 0 g,100.

La kaliurie reste aux environs de 3 g pendant les cures et de 1 g,50 à 2 g,30 dans l'intervalle des cures.

Lorsque la malade quitte le Service le 17 octobre 1961 :

Son poids est de 49 kg,500 (soit 8 kg,500 de moins qu'à son entrée).

Le volume de la diurèse est aux environs de 1 200 cc.

La natriurie entre 0 g,6 et 1 g sous Aldactone.

La natrémie est à 138 meq.

La kaliurie varie entre 1 g,50 et 2 g par jour, cependant plus élevée sous Aldactone.

La kaliémie est à 4 g,28.

La chlorémie à 109 meq.

L'urée sanguine à 0 g,51.

La réserve alcaline à 53 volumes.

C O N C L U S I O N

Un oedème, lié à une cardiopathie mitrale, qui, après plusieurs poussées réduites dans les années précédentes, s'était montré rebelle à la médication digitalique, au régime sans sel, aux diurétiques sulfamidés, a été complètement réduit en 15 jours par une cure d'Aldactone associée à une cure de Médrol. Mais l'arrêt de la diurèse hydrosaline, chaque fois que l'Aldactone était suspendue, alors que le traitement hormonal était poursuivi, montre le rôle particulier de l'Aldactone dans le traitement.

L'action diurétique hydrosaline a été plus rapide au cours de cette observation où l'Aldactone était associée à un dérivé corticoïde qu'au cours des observations où l'Aldactone a été utilisée séparément.

En outre, la diurèse hydrique a précédé la diurèse en Sodium, et cette circonstance peut être imputée au rôle diurétique du Médrol.

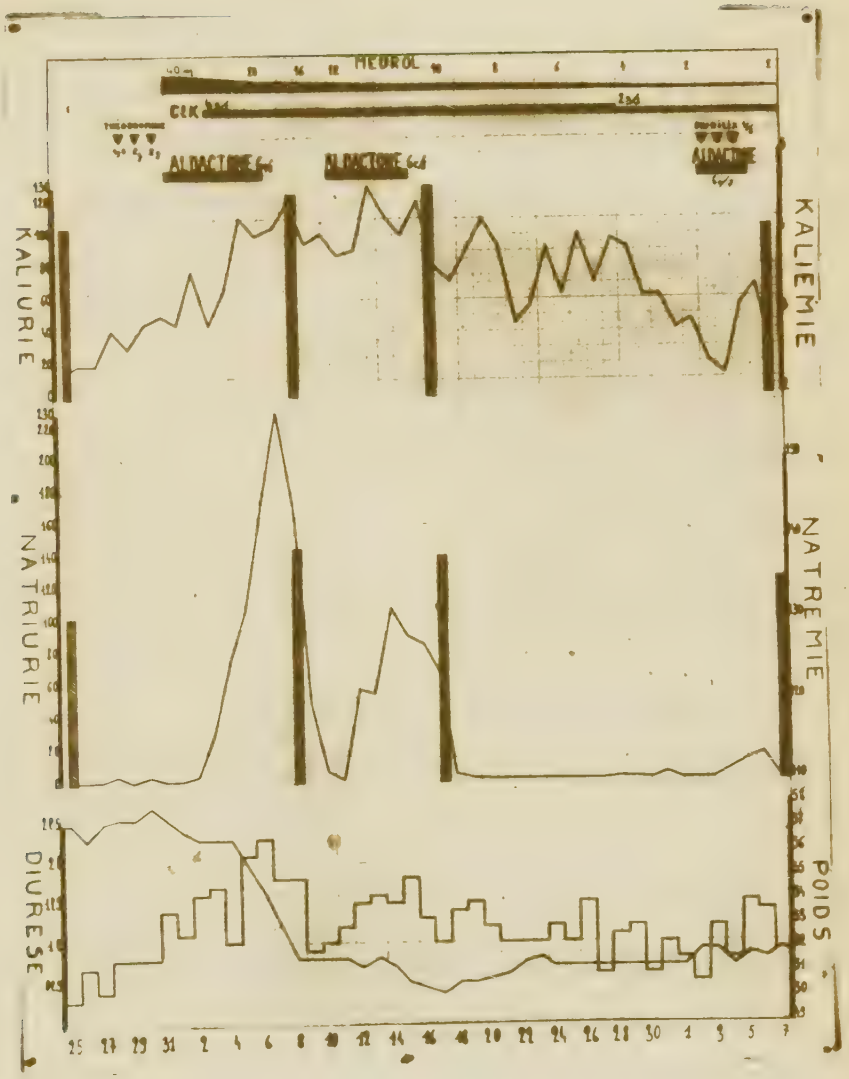


DIAGRAMME DE L'OBSERVATION N° 11

DOUZIEME OBSERVATION

Madame Andrée T., 57 ans, est hospitalisée le 17 septembre 1961, pour une insuffisance cardiaque congestive dûe à une cardiopathie rhumatismale mitrale et tricuspidienne. Lors d'une hospitalisation antérieure en juin 1961, les oedèmes avaient résisté au repos absolu, au régime hypo-sodé, aux toni-cardiaques digitaliques, aux diurétiques sulfamidés, puis s'étaient aggravés progressivement au domicile de la malade avec les mêmes traitements.

A son entrée, les oedèmes sont volumineux :

Le poids est de 68 kg et continue à s'élever dans les 5 premiers jours du séjour, atteignant alors 70 kg,500 malgré une diminution éphémère d'un kg, obtenue par l'usage de la Théobromine et une injection de Novurit.

La diurèse reste entre 300 cc et 500 cc par jour, (sauf le jour de l'injection de Novurit où elle est de 2 700 cc).

La kaliémie est à 3 meq,84 (passant à 5 meq avec un apport de 4 g de Chlorure de Potassium).

La natrémie est à 123 meq,8.

La natriurie reste inférieure à 0 g,050.

La kaliurie, d'abord de l'ordre du gramme, s'élève à 2 g,3 et même 4 g dès que l'on donne 4 g de Chlorure de Potassium.

L'urée sanguine est à 0 g,67.

L'urée urinaire à 21 g,69.

La chlorémie à 85 meq.

La réserve alcaline à 58 volumes.

On donne à la malade 6 comprimés par jour d'Aldactone du 13 septembre au 11 octobre 1961, sans interruption. Pendant cette période d'un mois, du Potassium, qui était administré à la dose de 4 g avant l'Aldactone, est ramené à 2 g au début de la cure, puis à 1 g à partir du 10e jour :

Le poids, qui était de 70 kg,500 au début de la cure, commence à diminuer le 4e jour du traitement et baisse ensuite régulièrement pour atteindre 55 kg, soit une perte de 15 kg,500 pour un mois.

La natriurie s'élève à partir du 4e jour progressivement pour se stabiliser pendant 10 jours à 0 g,750 de moyenne. Le 14e jour, un apport de 1 comprimé de Diamox et 2 comprimés de Diurilix provoquent une brusque ascension de la natriurie à 6 g. Les jours suivants, jusqu'à la fin de la cure d'Aldactone, la natriurie reste en moyenne à 3 g avec des maxima d'élimination à 6 g et 6 g,50 sans autre apport de diurétique.

La kaliurie, qui était en moyenne de 1 g,15 avant l'administration de tout diurétique, puis en moyenne de 2 g,50 pendant la période où la malade avait reçu de la Théobromine, du Novurit et 4 g de Chlorure de Potassium, a été de :

- 2 g,70 les 10 premiers jours de la cure (avec un apport de 1 g,50 de Chlorure de Potassium).
- 3 g,10 les 19 derniers jours de la cure (avec un apport de 1 g de Chlorure de Potassium).

La diurèse a un volume qui s'élève à 3 litres,4 le 4e jour de la cure et se maintient entre 1 litre,5 et 3 litres de moyenne.

A la fin de la cure, le 12 octobre 1961 :

l'urée sanguine est à 0 g,54

l'urée urinaire à 12 g

la natrémie à 130 meq,5

la kaliémie à 4 meq,49

la chlorémie à 96 meq

la réserve alcaline à 44 volumes.

Les oedèmes ont cliniquement disparu et l'état général de la malade s'est considérablement amélioré.

Après l'arrêt de l'Aldactone, du 12 au 24 octobre 1961, la malade ne reçoit aucun diurétique :

Le poids continue à décroître, passant de 55 kg à 53 kg,500 soit une perte de 1 kg,500 en 12 jours.

La natriurie, 4 jours après l'interruption du traitement était encore de 1 g par jour, puis baisse progressivement pour être inférieur, le 10e jour, à 0 g,050 soit une moyenne de 0 g,600 pour cette période.

La kaliurie, pendant ces 12 jours, est en moyenne de 1 g,80 par jour (l'apport de Potassium a été interrompu en même temps que l'Aldactone).

Le volume de la diurèse se maintient entre 800 cc et 1 200 cc, soit en moyenne 900 cc par jour.

Le 23 octobre 1961 (13 jours après l'arrêt du traitement) : les résultats du contrôle biologique sont pratiquement les mêmes que les précédents (12 oct. 1961).

La malade est toujours en observation dans le Service.

C O N C L U S I O N

Un état oedémateux rebelle, lié à une cardiopathie valvulaire rhumatismale avec insuffisance tricuspidienne est réduit complètement par une cure d'Aldactone de 1 mois.

Au cours de ce traitement, et contrairement aux autres observations rapportées ici, l'augmentation du volume de la diurèse a été relativement très précoce et très importante par rapport à l'élimination du Sodium urinaire au 4e jour du traitement ; alors que la malade n'avait uriné que 0 g,260 de Sodium en 3 jours, la diurèse hydrique s'est brusquement élevée à 3 litres,500 ; 7 litres,500 d'urine ont été émises en 3 jours, pendant que la malade n'éliminait que 3 g,20 de sel.

Pendant cette même période, la natrémie est passée de 123 à 139 meq.

Les troubles hydro-salins, particuliers à ce cas et caractérisés par un excès relatif d'eau au départ, ont été corrigés lors de la cure d'Aldactone par une diurèse à prédominance aqueuse d'un type inhabituel au cours des cures d'Aldactone.

Autre caractère inhabituel : l'élimination hydrosaline est restée irrégulière au cours de la cure avec des maxima de 6 g environ de Sodium, et 3 litres d'eau, sans autre intervention thérapeutique.

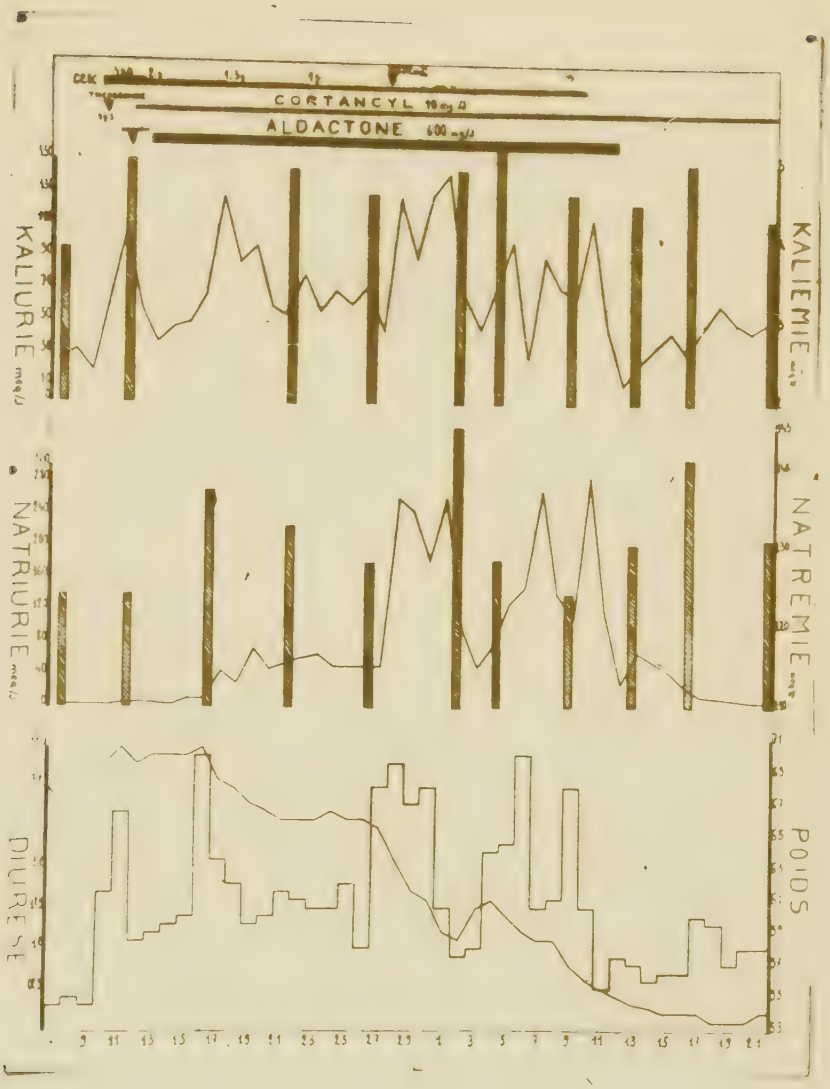


DIAGRAMME DE L'OBSERVATION N° 12

C H A P Î T R E III

RÉSULTATS.

CHAPITRE III

R E S U L T A T S

L'analyse des renseignements fournis par les 12 observations précédentes, permet de faire le bilan des résultats suivants.

1°) Action sur les oedèmes.

- Dans 7 cas (1, 2, 3, 6, 8, 11 & 12), il n'existait pas d'oedème apparent en fin de traitement ou au moment où la période d'observation se trouvait interrompue.

- Pour un autre malade (7), il persistait un discret oedème des pieds et un an après son retour à domicile, l'état du malade restait encore stabilisé.

- Pour un autre malade (10), la réduction de l'état oedémateux n'a été que partielle, mais il a quitté l'hôpital en cours de traitement pour des raisons personnelles.

- Pour 3 malades (4, 5 & 9), la réduction de l'état oedémateux a été importante, mais non complète au moment où le décès est intervenu dans des conditions sur lesquelles nous reviendrons.

2°) Action sur le poids.

L'action sur le poids donne, dans une certaine mesure, une idée de l'importance de la réduction des oedèmes. Dans les 12 observations considérées, l'emploi de

l'Aldactone a entraîné une perte de poids progressive dont voici l'importance :

N° 1	8 kg		en 20 jours
- 2	6 -		- 10 -
- 3	6 -	500	- 20 -
- 4	1 -	500	- 10 -
- 5	6 -	500	- 20 -
- 6	13 -		- 40 -
- 7	7 -		- 11 -
- 8	14 -		- 33 -
- 9	3 -		- 6 -
- 10	1 -	500	- 10 -
- 11	1 -	500	- 17 -
- 12	8 -		- 30 -

3°) Action sur le volume de la diurèse.

Les résultats obtenus sur le volume de la diurèse ont été moins apparents que sur le poids. De façon générale, le volume de la diurèse s'est élevé de manière très progressive et dans des proportions beaucoup plus modérées qu'avec les diurétiques salins actuellement en usage.

Le début de l'augmentation du volume de la diurèse n'est intervenu qu'avec retard par rapport au début de l'administration du médicament. En ne considérant que les cas où l'Aldactone était le seul diurétique utilisé, ce retard a été de 2 à 5 jours, et plus précisément :

2 jours dans l'observation N° 1
3 - - - - 3
4 - - - - 4
5 - - - - 5
3 - - - - 6
4 - - - - 9
2 - - - - 10
3 - - - - 12

D'autre part, si l'on considère le délai écoulé entre le début du traitement et le jour où l'augmentation progressive a atteint son taux maximum, ce retard a été de 4 à 13 jours, et plus précisément :

7 jours dans l'observation N° 1
7 - - - - 3
6 - - - - 4
7 - - - - 5
13 - - - - 6
5 - - - - 9
5 - - - - 10
4 - - - - 12

Dans ces cas où l'Aldactone n'était pas associée à un autre diurétique, le volume de la diurèse a rarement dépassé 1 litre,500 par jour, sauf dans les observations N° 4 & 8, où la diurèse s'est située momentanément entre 2 litres et 2 litres,500 par jour. Dans l'observation N° 11, un volume de 2 litres,500 par jour était également atteint, mais l'Aldactone était associée au

Médrol. Dans l'observation N° 12, la diurèse hydrosodique a également été importante (atteignant 3 litres à 3 litres,500) et irrégulière en dehors de l'usage même des diurétiques salins.

Le plus souvent, la diurèse obtenue pendant le traitement représentait une augmentation double ou triple du volume de la diurèse antérieure à la cure. Dans 4 cas, cependant, alors que la courbe de poids était en baisse et que les oedèmes diminuaient, le volume de la diurèse n'a pas été sensiblement modifié (observations N° 1, 2, 3 & 10).

Cette dissociation entre l'effet sur le poids et les oedèmes, et, d'autre part, sur le volume de la diurèse, a déjà été soulignée et attribuée à l'augmentation d'autres aspects de la perte hydrique au cours du traitement par les Spirolactones (sueurs et volume fécal). L'existence de sueurs a été constante au cours des traitements par les Spirolactones que nous avons pratiqués, au moins de façon momentanée, et après que le traitement ait débuté depuis plusieurs jours. Les sueurs étaient particulièrement abondantes dans les observations N° 1, 3 & 4.

4°) Action sur la diurèse sodique.

Chez tous les malades, la natriurie s'est élevée de façon importante, passant de quelques mgr. par jour avant le traitement, à des chiffres oscillants entre 1 et 4 g. par jour suivant les malades.

Il est à noter que la perte de poids a été le plus souvent proportionnelle à la perte de Sodium urinaire, conformément à la proportion normale : 140 meq. de Sodium (3 g,20) pour 1 litre d'oedème.

Par contre, il y a eu, en règle générale, une dissociation entre, d'une part, la perte de Sodium et la perte de poids, et d'autre part, le volume des urines resté, comme il vient d'être dit, à un taux relativement inférieur.

Le délai écoulé entre le début de la cure et le début de l'élévation de la natriurie fut de 2 à 5 jours.

L'ascension de la natriurie a été progressive, et

1/ Dans 4 cas, les malades ont atteint en 3 jours leur taux maximum d'élimination de Sodium (1, 7, 8 & 10).

2/ Dans 5 cas, le délai pour atteindre ce taux maximum a été de 5 à 7 jours (3, 4, 5 & 9).

3/ Dans 3 cas, le délai a été particulièrement long (2 & 6) : 10 jours ; et dans le cas N° 12 : 14 jours.

Mais quel qu'ait été le retard d'apparition de la diurèse sodique, l'importance quotidienne de celle-ci n'en était pas modifiée.

La chute de poids a souvent débuté en même temps que l'augmentation de la natriurie. Toutefois, l'augmentation du volume des urines a généralement été plus tardive que celle de la diurèse sodique.

Ce retard a été en moyenne de 2 jours, et plus

précisément :

0	jour	dans	l'observation	N°	1
4	-	-	-	-	2
2	-	-	-	-	3.
4	-	-	-	-	4
1	-	-	-	-	5
3	-	-	-	-	6
1	-	-	-	-	7
0	-	-	-	-	8
3	-	-	-	-	9
2	-	-	-	-	10

Cependant, dans 2 observations, la diurèse hydrique et la chute de poids ont précédé l'élévation de la natriurie.

Dans l'observation N° 11, cette circonstance est explicable par l'adjonction d'un traitement cortisonique.

Dans l'observation N° 12, aucune explication n'a pu être donnée.

Enfin, dans aucun cas, la diurèse en Sodium n'a persisté après l'arrêt du traitement, revenant en 2 à 4 jours à son taux antérieur à la cure.

Toutefois, dans l'observation N° 1, la diurèse en Sodium s'est maintenue de façon plus durable lors des dernières cures discontinues (4 à 10 jours).

5°) Action sur l'élimination urinaire de Potassium.

Il est difficile de schématiser l'action de l'Al-

dactone sur l'élimination urinaire du Potassium, car la kaliurie ne subit pas en cours du traitement des modifications aussi nettes et aussi constantes que la natriurie. D'autre part, au cours des traitements rapportés ici, des apports de Potassium ont été donnés en plus du régime alimentaire et souvent de façon discontinue, rendant plus difficile l'appréciation de l'influence du médicament sur l'élimination de Potassium.

Dans 5 observations, où l'apport du Potassium (en dehors du régime alimentaire) était resté constant avant et pendant la cure (observations N° 4, 5, 6, 8, 9 & 11), le taux moyen de kaliurie quotidienne a augmenté après l'administration d'Aldactone :

de 3 g,90	à 4 g,20	dans l'observation	n°	4
- 1 -,20	- 1 -,60	-	-	5
- 1 -,60	- 1 -,90	-	-	8
- 1 -	- 2 -,10	-	-	9
- 2 -	- 3 -	-	-	11.

Dans 4 observations, le taux moyen de kaliurie s'est élevé de 10 à 150 % au cours de la cure d'Aldactone, alors même que l'apport de K Cl avait été diminué ou supprimé à ce moment (observations N° 1, 6, 7 & 12) :

- de 2 g,85 à 3 g,30 dans l'observation 1 alors que l'apport de K Cl passe de 5 g à 3 g.

- de 0 g,80 à 2 g,20 dans l'observation 6 alors que l'apport de K Cl est supprimé.

de 1 g,90 à 2 g,40 dans l'observation 7 alors que

l'apport de K Cl passe de 5 g à 3 g.

- de 2 g,50 à 2 g,80 dans l'observation 12 alors que l'apport de K Cl passe de 4 g à 1 g,50.

Dans 2 observations seulement la kaliurie était en baisse après l'administration d'Aldactone, mais dans les 2 cas (observations N° 3 & 10), la cure d'Aldactone avait été immédiatement précédée de diurétiques salins, entraînant avant la cure une augmentation anormale des éliminations urinaires de Potassium.

Finalement, dans aucune de nos observations, la cure d'Aldactone n'est apparue responsable d'une baisse de l'élimination urinaire normale de Potassium. Dans presque tous les cas, l'élimination urinaire a augmenté, sans qu'on puisse affirmer que l'augmentation ait résulté d'une modification spécifique des éliminations urinaires de Potassium. Dans beaucoup de cas, en effet, pendant la cure, et au moment de l'amélioration de l'insuffisance cardiaque, on observait une augmentation notable et parfois très remarquable de l'appétit et de la ration alimentaire.

D'autre part, il n'y a pas eu d'augmentation notable de la kaliurie au litre, mais seulement de la kaliurie par 24 heures, en sorte que l'augmentation de l'élimination de Potassium est restée proportionnelle à l'augmentation du volume des urines.

6°) Action sur la kaliémie.

Quant à la kaliémie, souvent au-dessous de la

normale au moment où le traitement était entrepris, elle était habituellement ramenée en peu de jours à un taux normal, dès le début du traitement, qu'il y ait ou non apport de Potassium en plus du régime alimentaire. Mais le taux normal rétabli, il est resté stable pendant toute la durée du traitement aussi longtemps que celui-ci a été poursuivi.

La poursuite du traitement ne nous a paru, en aucun cas, une cause d'augmentation progressive de la kaliémie aboutissant peu à peu à un état d'hyperkaliémie : quand celle-ci est survenue, ce fut de façon aiguë et soit transitoire, soit terminale, secondairement aux accidents intercurrents rapportés dans le paragraphe ci-dessous. L'action du médicament ne paraît pas pouvoir être mise en cause de façon directe dans ces aspects aigus d'hyperkaliémie que nous envisageons dans le paragraphe suivant.

C H A P I T R E IV

INCIDENTS ET ACCIDENTS DU TRAITEMENT

C H A P I T R E I V

INCIDENTS ET ACCIDENTS DU TRAITEMENT.

1°) INCIDENTS.

La tolérance du médicament a été bonne ; dans quelques cas où la dose était élevée (800 mg), les médications associées multiples, des brûlures gastriques, de l'anorexie, des nausées ont été constatées, mais le plus souvent une amélioration de l'appétit était constatée en même temps que l'insuffisance cardiaque et l'état général s'amélioraient. Dans certains cas, l'amélioration de l'appétit et celle de l'état général ont paru d'une ampleur inusuelle (observations 6 & 7) et imputables à l'action même du traitement.

Les sueurs ont été notées dans la plupart des cas, parfois abondantes (observations N° 1, 4, 6, 7, 8 & 9), souvent retardées de 8 à 10 jours après le début du traitement.

2°) ACCIDENTS.

On est frappé par la proportion importante de décès survenus au cours du traitement. Cette constation appelle une remarque : toutes les indications choisies étaient des cas d'oedèmes dits irréductibles, c'est-à-dire l'aboutissement de cardiopathies sévères ayant résisté aux

thérapeutiques habituelles. Même dans le cas où le traitement de l'oedème par l'Aldactone s'est montré satisfaisant, le malade conservait une cardiopahtie grave et les risques qui y étaient liés.

Ainsi, sur les 6 décès survenus, 2 d'entre eux étaient dûs à des causes étrangères au traitement :

- embolie pulmonaire (N° 4)
- foyer pulmonaire aigu (N° 9).

Les 4 autres décès (observations N° 1, 2, 5 & 8) sont survenus, pour leur part, dans des conditions comparables : épisode aigu caractérisé par hypotonie plasmatique, oligurie extrême, puis augmentation terminale de l'urée sanguine et de la kaliémie.

Dans 2 autres cas, (observations N° 6 & 7) des accidents ayant eu un début analogue sont restés finalement réversibles.

Les conditions d'apparition de ce groupe d'accidents sont à préciser :

Dans tous les cas, la médication diurétique avait été déjà administrée de façon prolongée :

- Dans l'observation N° 1, le malade était au traitement discontinu par l'Aldactone depuis près de 9 mois.
- Dans l'observation N° 2, la malade venait de recevoir 2 cures de 12 et 21 jours.
- Dans l'observation N° 5, la 1ère cure d'Aldactone avait été poursuivie pendant 24 jours.

- Dans l'observation N° 8, la cure durait depuis 30 jours.

- Dans l'observation N° 6, la cure était poursuivie depuis 39 jours.

- Dans l'observation N° 7, enfin, la première cure d'Aldactone avait été poursuivie pendant 24 jours.

Dans 2 cas, au moment de l'accident, l'administration du traitement était déjà terminée depuis 5 jours (observation N° 8), depuis 25 jours (observation N° 2). Cette dernière circonstance nous amènera à discuter la nature de la liaison entre l'accident et le traitement par l'Aldactone.

Chez l'un des malades, victime d'un tel accident, le traitement diurétique comportait à la fois Aldactone et Hydrochlorothiazide (observation N° 7).

Le plus souvent, au moment où l'accident aigu débutait, l'élimination quotidienne de Sodium urinaire était restée encore élevée (3 g dans l'observation N° 1, 1 à 2 g dans l'observation N° 6, 2 à 3 g dans l'observation N° 7).

Tous ces accidents sont survenus alors que le malade était en état d'anorexie depuis plusieurs jours.

Dans 4 cas (observations N° 1, 2, 5 & 7), l'accident a été précédé de diarrhée.

Certains de ces malades avaient des sueurs abondantes (observations N° 1, 6 & 7).

Dans ces diverses circonstances étiologiques,

une asthénie profonde s'installait brusquement d'un jour à l'autre.

Des signes de déshydratation apparaissaient en même temps (visage émacié, pli cutané, baisse de la tension artérielle) qui n'étaient pas incompatibles avec la persistance d'oedème en d'autres secteurs (membres inférieurs).

Le taux des urines s'abaissait extrêmement, en dessous de 300 cc par jour, des nausées, le refus des boissons étaient constants, des vomissements existaient parfois (observations N° 7 et 9).

Les examens biologiques montraient une hypotonie plasmatique (entre 120 et 130 meq.).

Puis, en même temps que l'évolution s'aggravait, on assistait à une élévation de l'azotémie (entre 0 g,80 et 1 g,40), à un abaissement de la chlorémie (entre 80 et 95 meq.), et à une élévation de la kaliémie (entre 5 meq, 50 et 7 meq,10). La réserve alcaline, souvent basse, était inférieure à 45 volumes, mais jamais à 30 volumes.

On peut proposer l'interprétation suivante de ces accidents : les malades, soumis pendant le traitement à une élimination importante de Sodium et d'eau, avec un apport de Sodium restreint, sont brusquement placés dans une situation de déficit hydrosalin, du fait d'une diminution des apports (anorexie) associée à une brusque augmentation des pertes (diarrhée, sueurs, hyperventilation en cas d'accidents pulmonaires). Un syndrome d'hypotonie

plasmatique et de déshydratation extra-cellulaire avec une hyperhydratation cellulaire, est alors réalisé.

Ce syndrome paraît aboutir par baisse du débit rénal à une insuffisance rénale fonctionnelle terminale avec hyperazotémie, hyperkaliémie et tendance à l'acidose.

Cette insuffisance rénale terminale peut être sous la double dépendance du trouble métabolique aigu et de la cardiopathie préexistante.

Dans certains cas (observation N° 1) où l'épisode aigu a été précédé d'une longue période d'asthénie et d'hypotension, on peut se demander si l'insuffisance prolongée d'apport en Sodium a favorisé l'établissement d'une insuffisance surrénale. Le tableau aigu réalisé ressemble, dans quelque mesure, à celui de l'insuffisance surrénale.

Quel que soit le mécanisme de l'enchaînement des faits biologiques et cliniques, les circonstances étiologiques (traitement déjà prolongé, diminution extrême des apports en Sodium, augmentation des pertes) font penser que l'accident réalisé résulte plus de l'abus de la médication diurétique que de la nature même du produit employé. Il ressemble à ceux réalisés par l'usage excessif des diurétiques salins, à cela près qu'il ne s'accompagne pas de l'effondrement de la kaliémie propre à ces derniers.

C H A P I T R E V

COMMENTAIRES.

C H A P I T R E V

C O M M E N T A I R E S .

On peut résumer en quelques mots les résultats au cours du traitement par la médication antagoniste de l'Aldostérone dans 12 cas d'oedèmes irréductibles ci-dessus rapportés.

Chaque fois, l'irréductibilité a été surmontée et, dans 7 cas, il ne restait plus aucune trace apparente des oedèmes en fin de cure. Mais dans 6 cas, le décès est intervenu au cours ou dans la suite immédiate du traitement. Dans 4 cas, le décès paraissait avoir été la conséquence directe de ce traitement.

L'action diurétique obtenue par l'Aldactone employée seule a toujours été lente, progressive, persistante, modérée, avec une élimination urinaire relativement plus importante de Sodium que d'eau.

Ces résultats nous conduisent aux conclusions suivantes concernant les indications et les modalités du traitement des oedèmes cardiaques par la médication antagoniste de l'Aldostérone.

INDICATIONS des ANTAGONISTES de l'ALDOSTERONE au cours des OEDEMES CARDIAQUES.

Nous n'avons utilisé l'Aldactone qu'au cours des oedèmes irréductibles, indication choisie parce que précisément l'échec de toute autre médication nous amenait à en essayer une nouvelle dont l'indication paraissait logique.

En effet, les oedèmes irréductibles comportent en règle une élimination urinaire de Sodium très faible et une élimination de Potassium normale ou excessive. Dans ces cas, les diurétiques salins aggravent la déperdition de Potassium et apportent un risque particulier de troubles métaboliques en même temps qu'ils créent les conditions mêmes de leur inefficacité. Il est nécessaire dans ces cas de réaliser une diurèse élective en Sodium et qui peut être attendue d'une médication antialdostéronique. De fait, dans les 12 observations rapportées ici, l'usage de la médication antagoniste de l'Aldostérone a apporté une solution à ce problème. Si réduit qu'ait été au départ le taux de la natriurie, l'action diurétique a été obtenue. Dans l'état actuel des moyens thérapeutiques, le recours aux antagonistes de l'Aldactone paraît être une tentative thérapeutique obligatoire au cours des oedèmes irréductibles.

A côté de cette indication majeure, l'emploi des antagonistes de l'Aldostérone est très souvent nécessaire dans les oedèmes cardiaques difficilement réductibles. Il faut entendre par là les oedèmes cardiaques où l'emploi des diurétiques paraît indispensable, mais où les éliminations de Potassium tendent à être excessives, soit du fait des médications déjà employées (diurétiques salins, dérivés cortisoniques), soit du fait d'une insuffisance d'apport (anorexie), soit du fait de sorties accidentelles (diarrhée, vomissement), soit du fait d'une cirrhose hépatique. Dans toutes ces circonstances, l'emploi des diurétiques salins, comme d'ailleurs celui de la digitaline, est rendu difficile.

Les Spirolactones peuvent être utilisés soit isolément, soit en association avec les diurétiques salins dont ils permettent alors de réduire la posologie, la fréquence d'emploi et dont ils améliorent l'efficacité.

Quant à l'emploi systématique des Spirolactones au cours des oedèmes cardiaques, il connaît une première limite : la lenteur d'action de ces produits en fait écarter l'emploi comme traitement des cas urgents, ceux où l'oedème fait peser une menace immédiate sur la respiration.

Ainsi entre une indication formelle, les oedèmes irréductibles, et une non indication, les cas urgents ou difficilement réductibles, l'emploi des Spirolactones est

à discuter dans le grand nombre des oedèmes d'origine cardiaque, ceux qui peuvent également répondre à la médication digitalique, aux restrictions en Sodium et aux diurétiques. A notre avis, cet emploi n'est pas justifié.

Dans ces cas, l'usage des divers diurétiques qui menacent l'équilibre métabolique est également contestable, dès que leur emploi prolongé est envisagé (ceci est vrai pour les diurétiques salins comme pour les Spirolactones), mais une distinction doit être faite entre les diurétiques salins (sulfamidés et mercuriels) et les Spirolactones.

Les diurétiques salins donnent, en premier lieu, des troubles métaboliques liés à l'élimination excessive de Potassium ; ces troubles entravent habituellement leur utilisation efficace prolongée, et, de ce fait, les accidents de déplétion sodique restent rares.

Les Spirolactones qui n'exposent pas à des accidents de déplétion potassique permettent de maintenir de façon beaucoup plus permanente une diurèse de caractère surtout sodique, qui assure de façon prolongée un bilan en Sodium négatif. Dans ces conditions, une hypotonie plasmatique s'installe insidieusement, que la moindre perte supplémentaire de Sodium (sueurs, pertes digestives), le moindre épisode d'anorexie, risque de transformer en accident rapidement fatal, s'il n'est pas corrigé en temps voulu. Les risques métaboliques constituent une raison d'écarter tous les diurétiques susceptibles de perturber

l'équilibre métabolique, chaque fois que leur indication n'est pas impérieuse.

MODALITéS de la CURE de SPIROLACTONE

1°) Balancée entre la notion de lenteur dans l'action diurétique et le danger lié à un bilan en Sodium trop longtemps négatif, la cure de Spirolactone ne doit être ni trop courte, ni trop longue.

Une cure inférieure à une semaine ne peut qu'améliorer l'action diurétique, ce qui se montre, en règle, insuffisant dans l'indication élective des Spirolactones dans les cardiopathies.

En effet, amorcée, la diurèse cesse dans les 48 heures qui suivent l'arrêt de la cure, et, en pratique, il nous a paru nécessaire de poursuivre plusieurs semaines l'action diurétique par le Spirolactone, en l'associant ou non aux diurétiques salins.

2°) Quand la cure a été poursuivie depuis 10 ou 15 jours, elle commence à comporter des risques d'accidents d'hyponatrémie, risques qui sont à la mesure de la réduction de l'apport de Sodium alimentaire, des fuites de Sodium occasionnelles et des possibilités de contrôle de l'équilibre hydro-salin, en particulier de la natrémie. Il y a, par conséquent, intérêt à suspendre la première cure après 10 ou 15 jours, suivant l'importance de la

diurèse obtenue.

L'arrêt de la cure peut durer 6 à 8 jours jusqu'à ce qu'une nouvelle cure soit imposée par la reprise de l'oedème ou la persistance de ses conditions initiales d'irréductibilité.

3°) La durée et la fréquence des cures ne peut être basée que sur la surveillance simultanée du poids, de la diurèse hydrosaline et de la natrémie.

Dans l'usage des Spirolactones, il faut particulièrement veiller à éviter que la natrémie baisse en même temps que le poids. Dans ce cas, et surtout si la baisse de poids est rapide, il faut augmenter les rations de sel et suspendre aussitôt le Spirolactone.

Ainsi, en cas d'oedème cardiaque irréductible, il nous a paru qu'un traitement d'attaque en 2 cures d'Aldactone de 8 à 15 jours pouvait aboutir dans une grande partie des cas à l'asséchement des oedèmes, et que, si l'évolution de la cardiopathie le permet, l'effet diurétique pouvait être maintenu ensuite par des cures d'entretien plus brèves de 3 ou 4 jours, avec des intervalles à peu près équivalents, qu'on utilise ou non des diurétiques salins en association avec l'Aldactone.

Mais les modalités précises de chaque traitement restent affaire de cas d'espèce. L'absence de troubles du métabolisme du Potassium nous a paru la règle au cours du

traitement par l'Aldactone non compliqué d'accident d'hypotonie.

Toutefois, la surveillance des éliminations urinaires du Potassium reste nécessaire afin d'éviter qu'à la faveur d'une augmentation de la diurèse, ces éliminations n'excèdent l'apport alimentaire.

C O N C L U S I O N

C O N C L U S I O N

Nous avons utilisé un antagoniste de l'Aldostérone, l'Aldactone, au cours de 12 cas d'oedèmes cardiaques pour lesquels toutes les autres médications s'étaient montrées inopérantes.

De l'usage de cette médication, nous avons tiré les conclusions.

1°) Dans chacun des 12 cas d'oedème irréductible, l'usage d'un antagoniste de l'Aldostérone a mis fin à l'état d'irréductibilité.

Dans 7 cas, il ne restait plus aucune trace clinique des oedèmes en fin de cure.

2°) La diurèse réalisée, lorsque l'Aldactone était employée seule, a toujours été lente, progressive, modérée et a persisté aussi longtemps que le traitement était poursuivi. Cette diurèse hydro-saline a comporté une proportion de Sodium relativement plus importante que la proportion d'eau. Par contre, elle a peu affecté les éliminations urinaires de Potassium.

3°) Lorsqu'elle a été longtemps poursuivie, au moins 2 semaines, cette diurèse à prédominance natriuri-

que expose à des accidents d'hypotonie plasmatique, pour peu que s'y associent des circonstances aggravant le bilan Sodium négatif (anorexie, diarrhée, sueurs, vomissements...).

4°) Au cours de nos 12 observations, ces accidents d'hypo-natriurie ont été fréquemment mortels (4 cas). L'importance de cette mortalité est dûe, pour une part, à la gravité des cas traités, et, pour une autre part, à une expérience insuffisante de cette médication déplétive en Sodium.

Il paraît possible d'éviter la plus grande partie de ces accidents en limitant la durée des cures à moins de 2 semaines, et surtout en assurant un contrôle régulier du poids et de la natrémie afin d'interrompre les mesures de déplétion sodique et d'augmenter l'apport en sel chaque fois que la natrémie s'abaisse, sans que le poids s'élève.

5°) L'effet diurétique cesse dans les 48 heures qui suivent l'arrêt de la cure. En cas d'oedème irréductible, il est nécessaire de recourir à plusieurs cures successives, et plus tard d'établir un traitement diurétique d'entretien pouvant recourir aux diurétiques salins associés ou non aux antagonistes de l'Aldostérone.

6°) Au cours de l'emploi des antagonistes de

l'Aldostérone, nous n'avons pas assisté à une diminution de la kaliurie et à une augmentation progressive de la kaliémie. Au contraire, les éliminations urinaires de Potassium ont été accrues à la mesure de l'augmentation de la diurèse, et ont souvent nécessité une augmentation de l'apport de Potassium ingéré.

B I B L I O G R A P H I E

B I B L I O G R A P H I E

1957

1°) LIDDLE G.-W.

"Diurèse sodique provoquée par les Stéroïdes antagonistes de l'Aldostérone".

Science 126-1016-1957

2°) KAGAWA C.-M., CELLA J.-A., VAN ARMAN C.-G.

"Action of new steroïdes in blocking-effects of Aldosterone and Doca on salt".

Science 126-1015-1957 (nov.)

3°) CELLA J.-A. et KAGAWA C.-M.

"Lactones Steroïdes".

J. Am. Chimical Soc. 79-48-08
(5/9/57)

1958

4°) LIDDLE G.-W.

"Recent advances in the knowledge of the causes of edema and in a diuritic therapy : aldosterone antagonists".

Arch. Int. Medicine 102-998-1958

5°) LUESTSCHER J.-A. et LIBERMAN A.-M.

"Aldosterone".

A.M.M. (Arch. Int. Medicine
102-314-1958)

6°) WOLFF H.-P., KOSZORECK K.-R. et BUCHBORN E.

"L'Aldostéronurie et l'Oedème"

Symposium International sur l'Aldosterone Boston (Little, Brown & C°, page 193-1958 : Muller A.F., O'Conner C.P., Editeurs).

7°) KAGAWA C.-M., CELLA J.-A. et VAN ARMAN C.-G.

"Blocking the renal electrolyts effets of mineralocorticoïdes with synthetix stéroïdal lactones".

40th meet Endoc. Soc. page 18, juin 1958, San Francisco.

8°) MAC-CRORY W.-W., et EBERLEIN W.-R.

"The nature of the sodium diuresis produced by an aldosterone antagonist : Spirolactone".

J. of Clinical Investigation 37-917-1958.

9°) LIDDLE G.-W.

"Antagonists de l'Aldosterone".

A. P. A. Arch. Int. Med. 102-998-Dec. 1958.

10°) BOLTE E.

"Etudes sur les nouveaux composés diurétiques : Spirolactone et Chlorothiazide".

Canada M.A.J. 79-881-Déc. 1958.

1959

11°) SLATER J.-D., MOXHAM A., HURTER R. et NABARRO J.-D.

"Clinical et Metabolic effects of Aldosterone antagonism".

The Lancet, 1-931, Nov. 1959

12°) LIDDLE G.-W.

"Clinical aspects of Aldosterone et some aldosterone blocking agents".

135th Meet Am. Chem. Soc., Boston avril 1959.

13°) TAYLOR F.-F., et FALOON W.-W.

"The role of Potassium in natriuretic response to a steroïdal lactone "SC 94 20".

J. Clin. Endoc. et Metab. 19-1683-1959.

14°) VESIN P., BLANPIN O., JULIEN C., GIBOUDEAU J., RENAULT H. et CATTAN R.

"Traitement des oedèmes réfractaires par les Spirolactones".

Soc. Méd. des Hôpitaux, 75-826-1959.

15°) ROSS E.-J. et BETHUNE J.-E.

"Antagonisme entre l'action de l'Aldostérone et celle d'un Stéroïde lactone de synthèse sur l'excrétion du Sodium et du Potassium chez l'homme".

The Lancet, 1-127-1959

16°) COPPAGE W-S., ISLAND D., SMITH M. et LIDDLE J.-W.

"Inhibition of aldosterone secretion and modifications of 11 hydroxylation of electrolyte excretion man by a chemical inhibition".

J. of Clin. Investigations, 38-2001-1959.

17°) KAGAWA G.-M., STURTEVANT F.-M. et VAN ARMAN C.-G.

"Pharmacology of a new steroïd that blocks salt activity of Aldosterone and Doca".

J. Pharmaco exp. ther.126-123-6-59

18°) VEYRAT R., ARNOLD E. et MULLER A.-F.

"Etude métabolique et clinique de nouveaux diurétiques non mercuriels".

Bull. Schweiz Akad. Med. Wiss
15-360-1959

19°) FABRE J.

"Les oedèmes : physiologie et traitement de la rétention de sel et d'eau".

1 volume, Masson Editeurs, 1959.

1960

20°) KAGAWA C.-L.

"Blocking the rebal electrolyte effects of mineralocorticoïdes with an orally active steroïdal spirolactone".

Endoc. Vol. 67, juillet 1960-125

21°) VANDER A.-J., MALVIN R.-L. et WILDE W.-S.

"Stop-flow analysis of aldosterone and steroïdal antagonist SC 81 05 on renal tubular sodium transports kinetics".

Proc. Soc. Exper. & Med., 103-527-1960

22°) CEJKA V., de VRIES L.-A., BORST J.-G.-G.

"Diuretic effect of spirolactone SG 94 20 in a case of secondary aldosteronism".

The Lancet, 312, 6/2/1960

23°) VEYRAT R., ENGEL E., DUCOMMUN P. et MULLER F.

"Etude de l'action natriurique d'un antagoniste de l'Aldostérone, le Spirolactone SC 94 20 (Aldactone)".

Schweiz-Mediz.-Wschr. 90-494-1960

24°) FRIEDBERG C.-K.

1°/ "L'utilisation des diurétiques dans les cardiopathies".

Médecine & Hygiène, Genève, 471-531-60

2°/ "Treatment of heart failure with emphasis on the use of diuretics".

J.A.M.A., 17-2129-24 déc. 1960.

25°) KLASS A.

"Experience with Spirolactone & Prednisone in the combined drug treatment of resistant edema".

Current therapeutic research
Vol. 2-N° 7-July 1960.

26°) TUBLIN I.-N., BERMAN L.-B. et WASHINGTON D.-C.

"Traitement de l'oedème par le Spirolactone administré oralement".

J.A.M.A., Chicago, vol. 174,
N° 7-869, 15 oct. 1960

27°) VESIN P., GIBOUDEAU J., RENAULT M., CATTAN R.

"Syndrome élévation de la kaliémie, urémie et oligurie dans les cirrhoses ascitiques. Mécanismes et conséquences thérapeutiques (échec des Spirolactones".

Soc. Méd. des Hôpitaux, N° 26-27,
27/10/1960

28°) VESIN P.

"Diuretic effects of Spirolactone SC 94 20"

The Lancet 1-774-1960

29°) EDMONDS C.-J.

"AN aldosterone antagonist and diuretic in the treatment of chronic oedema and ascitic".

The Lancet 1-507, 5 mars 1960

30°) JUSTIN-BESANçON L., LAROCHE C., NENNA A., ETIENNE J.-P et CREMER G.

"Les Spirolactones : leur utilisation dans le traitement des oedèmes cardiaques et cirrhotiques". (A propos de 6 observations).

Sem. des Hôpitaux, 56-3083-4/12/1960

31°) DULAC J.-F.

"Premiers résultats du traitement par les Spirolactones de 2 cas syndromes oedémateux avec Hyperaldostéronisme secondaire".

Soc. Méd. Militaire Française
N° 10-332-Déc. 1960

32°) BARTTER F.-C.

"The clinical use of aldosterone antagonist".

Thomas, éditeurs. Springfiels III, U.S.A., Page 208, 1960.

33°) FALOON W.-W., TAYLOR F.-F., HELIMANS S. & OHANESSIAN S.

"The effect of Sodium & Potassium intake upon the batriuretic response to Spirolactone".

J. of Clin. Investigation, 39-984-1960.

34°) NABARRO J.-D.-N. & MESTITZ P.

"Aldosterone and oedema".

Ist. Int. Cong. Endoc. Copenhague
N° 90, juillet 1960.

Middlesex Hospital London W.I.
page 179, N° 260, 1960.

35°) FARRELY R.-O., HOWIE R.-N. & NORTH J.-D.-K.

"Traitement de l'oedème par le Spirolactone et l'Hydrochlorothiazide".

British Med. Journal, 5-195,
page 339, 30 juillet 960.

36°) VEYRAT R.

"La conduite d'un traitement diurétique".

Med. & Hygiène, Genève, 18-505-1960

37°) DAVIDSON E.-T., COPPAGE W.-S., ISLAND D.-P. & LIDDLE G.-W.

"Mode d'action des antagonistes de l'Aldostérone".

Extrait de Clinical Research,
8-238-avril 1960.

38°) MACH R.-S. & VEYRAT R.

"Effets secondaires indésirables des nouveaux diurétiques.

Bull. & Mémoires, Soc. Med. des
Hôpitaux, 76e année, 15 & 16, 1960.

1961

39°) PLANQUES J. & ARLET J.

"Effets remarquables de la Spirolactone dans un cas d'insuffisance cardiaque très oedémateuse et apparemment irréductible".

Soc. Méd.-Chirurgie-Pharmacie de
Toulouse, Séance du 25 avril 1961.

40°) VESIN P.

"Aldostérone et Spirolactones".

Concours Médical 597 du 4/2/1961.

41°) VESIN P.

"Spirolactone et oedèmes", "Nouvelles études thérapeutiques et biologiques.

Soc. Méd. des Hôpitaux, 14 & 15-522
28 avril 1961.

42°) SIEGENTHALLER W.

"Résultats expérimentaux et cliniques obtenus avec les Spirolactones antagonistes de l'Aldostérone".

Schweiz-Med.-Wschr., 11-314-18/3/61.

43°) PERRIN A & FROMENT R.

"Les Spirolactones dans le traitement de l'insuffisance cardiaque".

Lyon Médical, N° 21, 21 mai 1961.

44°) VIALA J. & FATH A.

"Oedème cardiaque apparemment irréductible ; effets remarquables d'une Spirolactone".

Lyon Médical, N° 21, 21 mai 1961.

45°) AUDIER M.

"La place des Spirolactones dans le traitement de l'insuffisance cardiaque".

R. M. F., 374, septembre 1961.

46°) ROMANI J.-D. & KELLER A.

"Etude des effets métaboliques de la Spirolactone SG 94 20 chez l'homme".

Ann. Endoc., 2 février 1961.

47°) REYNAUD M.

"Les oedèmes hyperaldostéroniques".

Thèse soutenue en juin 1961 devant la Fac. Mixte de Méd. et de Pharmaco. de Marseille.

VU ET APPROUVE

Président de Thèse :

Monsieur le Professeur MOUQUIN

VU ET APPROUVE

Le Doyen de la Faculté de Médecine :

Monsieur le Professeur

Léon BINET

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Le Recteur de l'Université de Paris :

Jean ROCHE

:-:-: